

UNTERSUCHUNGEN ZUR KETTENVERLÄNGERUNG
VON CARBONSÄUREN UND -ESTERN
MIT AZAVINYLOGEN DIMETHYLFORMAMID-DERIVATEN

BIRGIT ZIMMERMANN

Diss.
München
984

Untersuchungen zur Kettenverlängerung
von Carbonsäuren und -estern
mit azavinylogenen Dimethylformamid-Derivaten

Dissertation
der
Fakultät Chemie und Pharmazie
der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Birgit Zimmermann
aus München

München 1984

1. Gutachter: Prof. Dr. Th. Severin

2. Gutachter: Prof. Dr. F. Eiden

Der Fakultät eingereicht am: 18.10.1984

Tag der mündlichen Prüfung : 14.12.1984

Herstellung: Hieronymus Buchreproduktions GmbH, München

Meinen Eltern

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie
und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität
München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Theodor Severin

angefertigt. Für seine stets großzügige Förderung und
Unterstützung spreche ich Herrn Professor Severin meinen
herzlichen Dank aus.

- Isopropilprophemilbarbitursauresphenildimethildimenthil-aminophirazon.
- Ja, so einfach, und man kann sichs doch nicht merken!

(V.L.Fey)

Inhaltsverzeichnis

T H E O R E T I S C H E R T E I L	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Reaktionen von Esterenolaten mit GMD</u> <u>und -Derivaten</u>	9
2.1. Darstellung und Reaktionen von Ester- enolaten	9
2.2. Reaktion von Esterenolaten mit GMD	12
2.3. Reaktion von Esterenolaten mit [2-(Di- methylhydrazono)ethyliden]-dimethyl- ammonium-perchlorat (<u>20</u>)	18
3. <u>Reaktionen von Dianionen gesättigter</u> <u>Carbonsäuren mit GMD und anderen C2-</u> <u>Reagenzien</u>	22
3.1. Darstellung und Reaktionen von Carbon- säuredianionen	22
3.2. Reaktionen von Carbonsäuredianionen mit Carbonylverbindungen	25
3.3 Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit GMD	28
3.4. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit weiteren C2-Reagenzien	41
3.4.1. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit GMD-Derivaten	42
3.4.1.1. Umsetzungen mit dem azavinylogen	

Vilsmeier-Komplex <u>55</u>	42
3.4.1.2. Umsetzungen mit dem azavinylogen Amidiniumsalz <u>20</u>	43
3.4.1.3. Umsetzungen mit Glyoxal-bis-dimethyl- hydrazon (<u>59</u>)	44
3.4.1.4. Umsetzungen mit dem Glyoxal-bis-dime- thylhydrazon-Methojodid <u>62</u>	44
3.4.2. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit 2-Oxo-ethyliden-N-aminopyrrolidin (<u>65</u>)	47
3.4.3. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit weiteren C2-Reagenzien mit endständiger geschützter Aldehydfunktion	48
3.4.4. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit 2-(Dimethylhydrazono)propanal (<u>75</u>)	49
4. <u>Reaktionen von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren mit GMD</u>	52
4.1. Darstellung und Reaktionen von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren	52
4.2. Umsetzung von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren mit GMD	54
4.3. Versuche zur Umsetzung von GMD mit Car- bonsäuren und -estern mit Cyclohexadien- struktur	60
5. <u>Umsetzung von metallierten Carbonsäuren mit Dimethylformamiddiethylacetal</u> (<u>98</u>)	61
6. <u>Verseifung und Decarboxylierung der Di- methylhydrazonoester 29, 30, 33</u>	63

6.1.	Esterhydrolyse von <u>30a</u>	64
6.2.	Decarboxylierung von <u>104</u>	64
6.3.	Decarbalkoxylierung von <u>29c</u> und <u>33c</u> unter gleichzeitiger Wasser- bzw. Aminabspaltung	67
6.4.	Hydrolyse und Decarboxylierung von <u>29a,b</u> und <u>33a</u> in zwei Stufen	69
7.	<u>Reaktionen mit α,β-ungesättigten Dimethylhydrazonen</u>	72
7.1.	Hydrolyse der α,β -ungesättigten Dimethylhydrazone	73
7.2.	Darstellung von Nitrilen aus Dimethylhydrazonen	76
7.3.	Reduktion ungesättigter Dimethylhydrazone	80
7.4.	Reaktion ungesättigter Aldehydhydrazone mit elektrophilen Reagenzien	83
7.5.	Alkylierung von ungesättigten Dimethylhydrazonen	84
8.	<u>Darstellung und Reaktionen azavinyloger Aminalester, Amidaminale, Aminoaldehyde, Bis(dimethylamino)nitrile und Amidine</u>	85
8.1.	Darstellung und Reaktionen azavinyloger Aminalester, Amidaminale und Aminoaldehyde	85
8.2.	Umsetzung azavinyloger Amidaminale und	

Aminalester mit CH-Aciden	93
8.3. Darstellung des azavinylogenen Bis(dimethyl- amino)nitrils <u>185</u> und -thiocyanats <u>186</u>	96
8.4. Darstellung azavinyloger Amidine	98
9. <u>Zusammenfassung</u>	100

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Angaben	103
2. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der β-Hydroxy-γ-dimethylhydrazonoester <u>29</u> und ungesättigten Hydrazonoester <u>30</u>	105
3. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl- cyclohexancarbonsäuremethylester (<u>29a</u>)	105
4. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl- cyclohexancarbonsäureethylester (<u>29b</u>)	106
5. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl- cyclohexancarbonsäure-t-butylester (<u>29c</u>)	107
6. 3,4-Dimethyl-1-(2'-dimethylhydrazono-1'- hydroxy)ethyl-cyclohexen-3-carbonsäure- ethylester (<u>29d</u>)	108
7. 4-Dimethylhydrazono-2-phenyl-crotonsäure- ethylester (<u>30a</u>)	108
8. 4-Dimethylhydrazono-2-naphthyl-croton- säuremethylester (<u>30b</u>)	109
9. 3-Dimethylamino-4-dimethylhydrazono-2- phenylbuttersäureethylester (<u>31</u>)	110

10. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der
 β -Dimethylamino- γ -dimethylhydrazonoester 33 111
11. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)-
ethyl-cyclohexancarbonsäuremethylester
(33a) 112
12. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)-
ethyl-cyclohexancarbonsäureethylester (33b) 112
13. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)-
ethyl-cyclohexancarbonsäure-t-butylester
(33c) 113
14. 3,4-Dimethyl-1-(1'-dimethylamino-2'-dime-
thylhydrazono)ethyl-cyclohexen-3-carbon-
säureethylester (33d) 114
15. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der
Bis-Lithium-Salze (43) und ungesättigten
Aldehydhydrazone (46) 114
16. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1-hydroxy)ethyl-
cyclohexancarbonsäure-Bis-Li-Salz (43a) 116
17. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1-hydroxy)ethyl-
cyclopentancarbonsäure-Bis-Li-Salz (43b) 116
18. 4-Dimethylhydrazono-3-hydroxy-2-phenyl-
buttersäure-Bis-Li-Salz (43f) 116
19. Cyclohexylidenacetaldehyddimethylhydrazon
(46a) 117
20. Cyclopentylidenacetaldehyddimethylhydrazon
(46b) 119
21. Cyclobutylidenacetaldehyddimethylhydrazon

(<u>46c</u>)	119
22. 3-Methyl-buten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46d</u>)	120
23. 3-Methyl-penten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46e</u>)	121
24. 3-Phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46f</u>)	121
25. 3-Phenylpenten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46g</u>)	122
26. 2,3-Dimethylcyclohexen-2-yliden-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>46h</u>)	122
27. Zimtaldehyd-dimethylhydrazon (<u>46i</u>)	123
28. 4-Phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46j</u>)	124
29. 5-Phenylpenten-2-al-dimethylhydrazon (<u>46k</u>)	125
30. Hexadien-2,5-al-dimethylhydrazon (<u>46l</u>)	125
31. 2-Dimethylhydrazono-ethyliden-N',N',N'-tri- methylhydrazonium-jodid (<u>62a</u>)	126
32. Glyoxylsäurenitril-dimethylhydrazon (<u>63</u>)	126
33. 2-Oxo-ethyliden-N-amino-pyrrolidin (<u>65</u>)	127
34. 3-Phenylbuten-2-yliden-N-amino-pyrrolidin (<u>66</u>)	128
35. 4-Phenylbuten-2-on-dimethylhydrazon (<u>81</u>)	128
36. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der mehrfach ungesättigten Aldehydhydrazone <u>91</u>	129
37. Pentadien-2,4-al-dimethylhydrazon (<u>91a</u>)	130
38. 5-Phenyl-pentadien-2,4-al-dimethylhydrazon (<u>91b</u>)	130
39. Heptadien-2,4-al-dimethylhydrazon (<u>91c</u>)	131
40. Heptatrien-2,4,6-al-dimethylhydrazon (<u>91d</u>)	131
41. 4-Cyclohexyliden-buten-2-al-dimethylhydrazon (<u>91e</u>)	132

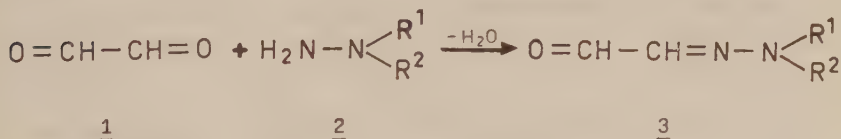
42. 3-Cyclohexen-1-yl-propen-2-al-dimethyl- hydrazon (<u>91f</u>)	133
43. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der substituierten Acetaldehyde <u>99</u>	133
44. 2-Phenylpropionaldehyd (<u>99a</u>)	134
45. 2-Phenylbutyraldehyd (<u>99b</u>)	134
46. 4-Dimethylhydrazono-2-phenyl-crotonsäure (<u>104</u>)	135
47. Benzylidenaceton (<u>115</u>)	135
48. Cyclohexylidenacetaldehyd (<u>125</u>)	136
49. Zimtaldehyd (<u>127</u>)	137
50. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Nitrile <u>133</u>	138
51. 3-Phenylacrylnitril (<u>133a</u>)	138
52. 3-Cyclohexen-1-yl-acrylnitril (<u>133b</u>)	139
53. 4-Cyclohexyliden-crotonitril (<u>133c</u>)	139
54. Cyclohexyliden-acetonitril (<u>133d</u>)	140
55. Cyclohexyliden-essigsäure (<u>134</u>)	140
56. 3-Phenylpropionaldehyd-dimethylhydrazon (<u>146</u>)	141
57. 2-Dimethylamino-2-methoxy-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>166a</u>)	142
58. 2-Dimethylamino-2-ethoxy-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>166b</u>)	143
59. 2,2-Bis(dimethylamino)-acetaldehyd-dimethyl- hydrazon (<u>167</u>)	144

60. 2-Dimethylamino-2-methylmercapto-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>168</u>)	145
61. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Orthoamide <u>166,167,168</u> mit Elektrophilen	146
62. (2-(Dimethylhydrazono)ethyliden)dimethyl- ammonium-jodid (<u>169a</u>)	146
63. (2-(Dimethylhydrazono)ethyliden)dimethyl- ammonium-chlorid (<u>169b</u>)	146
64. N,N-Dimethylacetamid (<u>172</u>)	147
65. 4-Oxo-4-phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (<u>178</u>)	147
66. 2-Cyano-2-dimethylamino-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>185</u>)	148
67. 2-Dimethylamino-2-thiocyanato-acetaldehyd- dimethylhydrazon (<u>186</u>)	149
68. 2-Ethylimino-acetaldehyd-dimethylhydrazon (<u>194</u>)	149
<u>Literaturverzeichnis</u>	151

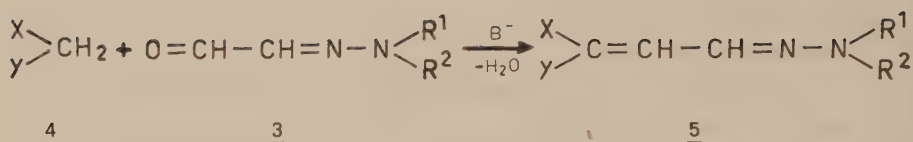
T H E O R E T I S C H E R T E I L

1. Einleitung

Verbindungen mit Heterofunktionen in 1,4-Stellung sind in der präparativen organischen Chemie als Synthesebausteine für Naturstoffe und Aromen von Interesse. Sie können u.a. durch Umsetzung von methylenaktiven Substanzen mit geschützten α -Dicarbonylverbindungen hergestellt werden. Als einfachste Vertreter dieser Substanzklasse bieten sich Derivate des Glyoxals an. Severin und Mitarbeiter verwendeten bevorzugt Glyoxalmonohydrazone, die aus verschiedenen Hydrazinderivaten und dem Dialdehyd gut zugänglich sind^{1,2}. Die Bildung von Bishydrazonen läßt sich durch geschickte Wahl der Reaktionsbedingungen weitgehend vermeiden.

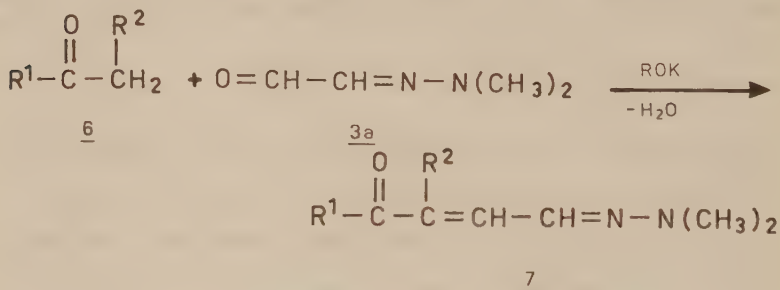


Für die Reaktivität der Glyoxalmonohydrazone 3 spielt die Art der N-Substitution eine Rolle, da monosubstituierte Hydrazone in basenkatalysierten Reaktionen am Stickstoff deprotoniert werden und damit eine Schwächung der Carbo-nylaktivität eintritt. Bevorzugt werden deshalb N,N-di-substituierte Derivate mit CH-Aciden kondensiert.

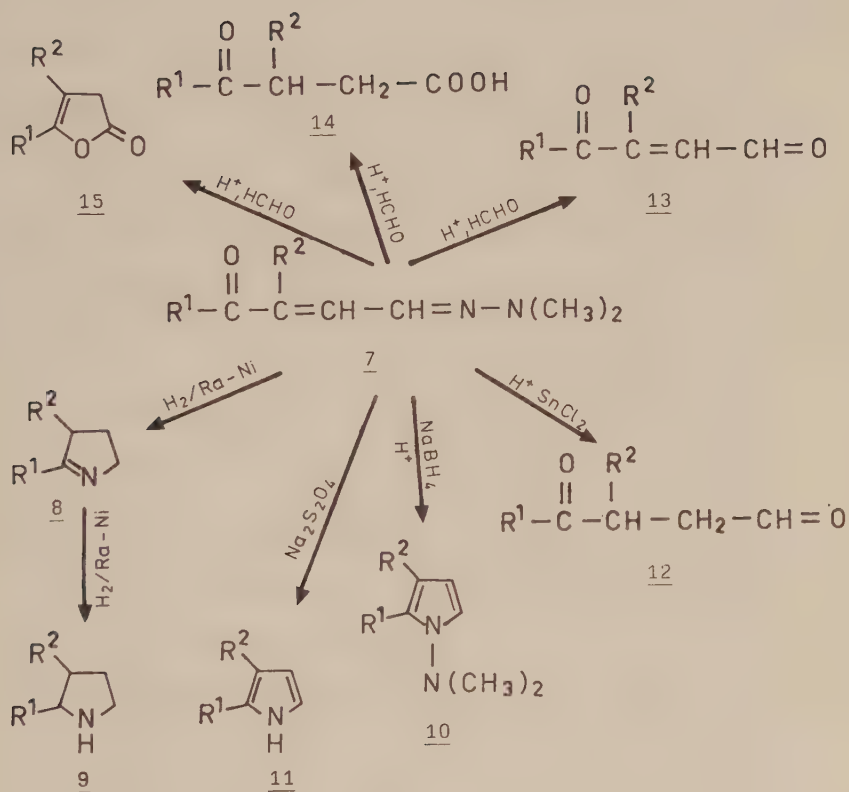


Die entstehenden Hydrazoneethylidenverbindungen 5 zeigen bei Folgereaktionen unterschiedliches Verhalten. So ist beispielsweise die Hydrolyse von N-Arylhydrazonen nur unter relativ drastischen Bedingungen möglich^{1,2}. Als elektrophile Reagenzien empfehlen sich daher Dialkylhydrazone des Glyoxals.

Die Kondensation von Glyoxal-mono-dimethylhydrazon (GMD, 3a) mit Ketonen in Gegenwart von Kaliumalkoholat liefert gute Ausbeuten an Hydrazoneethylidenderivaten 7, mit denen zahlreiche Folgereaktionen durchgeführt wurden.



Durch katalytische Hydrierung von 7 an Raney-Nickel erhält man 1-Pyrroline 8 bzw. Pyrrolidine 9^{1,3}. Reduktion der Ketofunktion mit Natriumborhydrid und anschließender Ringschluß mit p-Toluolsulfonsäure führt zu N-Amino-



Formelschema I

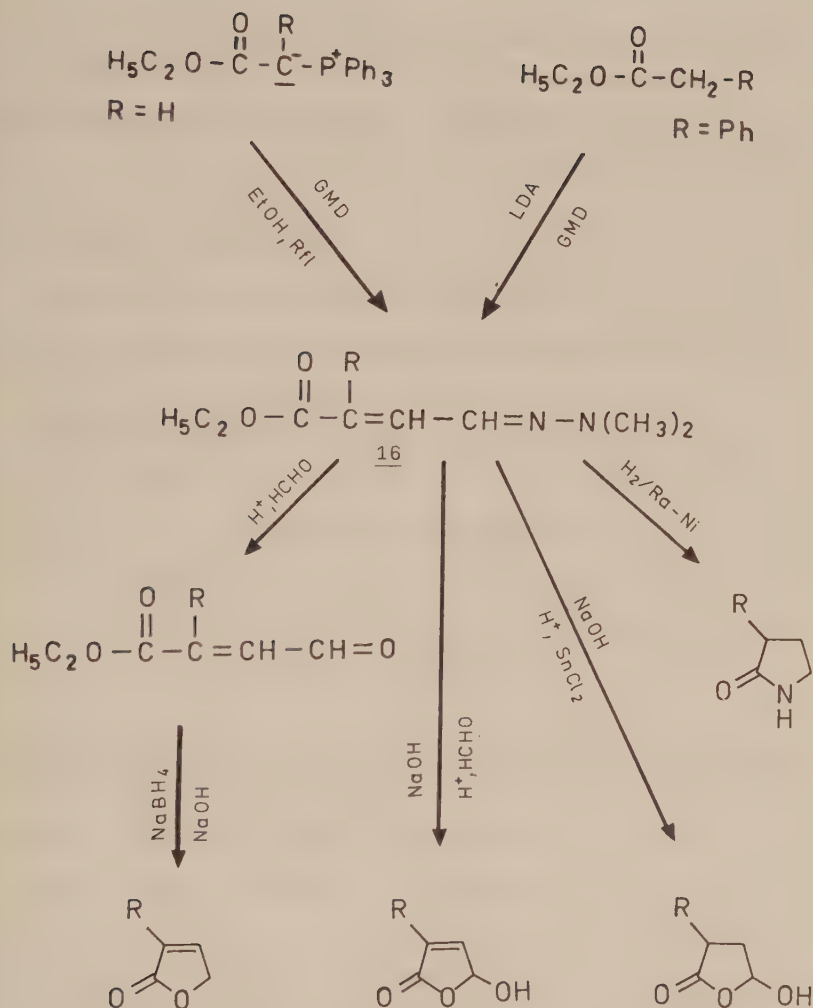
pyrrolen 10⁴, aus denen man durch katalytische Hydrierung Pyrrole 11 gewinnen kann³. Die Pyrrole 11 bilden sich auch bei der Umsetzung der Kondensationsprodukte 7 mit Natriumdithionit³. Durch reduktive Hydrolyse von 7 mit Zinn(II)-chlorid im salzsauren Milieu entstehen gesättigte 4-Oxoaldehyde 12⁴. Dagegen gelingt die Isolierung der durch saure Hydrolyse gebildeten ungesättigten Aldehyde 13 nicht in jedem Fall. Diese können sich in einer intramolekularen Disproportionierung in die gesättigten 4-Oxocarbonsäuren 14 umlagern, die sich wiederum zu 5-Ring-Lactonen 15 cyclisieren lassen⁵.

Neben Monocarbonylverbindungen konnten auch andere CH-Acide wie 1,3-Diketone und Nitroaliphaten mit GMD (3a) zur Kondensation gebracht werden^{6,7}.

Mit (Ethoxycarbonyl-methylen)triphenylphosphoran läßt sich GMD zum Dimethylhydrazon eines ungesättigten 4-Oxoesters 16 umsetzen. Verbindungen dieses Typs sind als Ausgangsprodukte für die Synthese von 5-Ring-Lactonen und -Lactamen von Interesse. In diesem Zusammenhang wurde in Vorversuchen die Verwendbarkeit von Phenylessigsäureethylester zur Kondensation mit GMD überprüft¹.

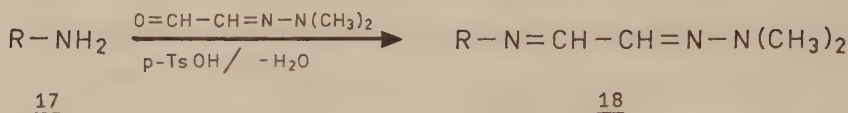
Einen Überblick gibt Formelschema II.

Alle oben beschriebenen Umsetzungen beruhen auf dem Angriff nukleophiler Reagenzien auf die Carbonylgruppe des GMD. Eine weitere Reaktion dieser Art ist die

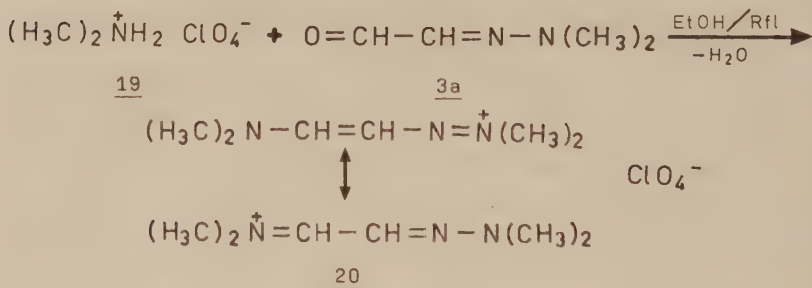


Formelschema II

Bildung Schiffscher Basen mit primären Aminen⁷.



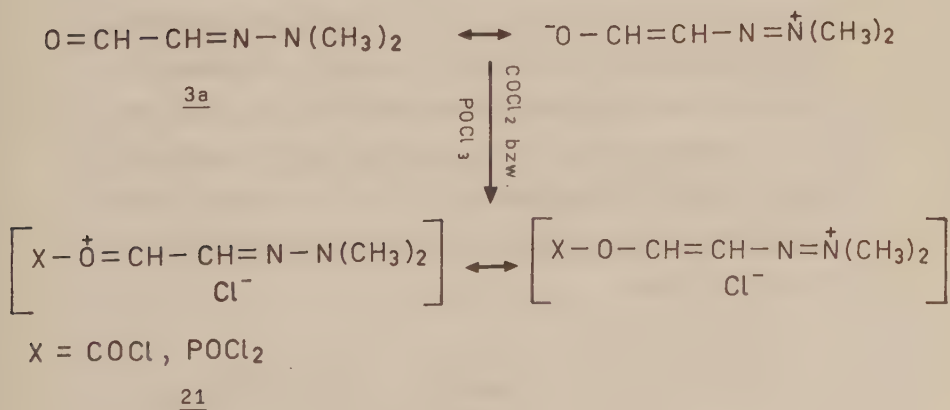
Die Umsetzung von GMD (3a) mit Dimethylammoniumperchlorat (19) liefert ein stark elektrophiles Reagenz, das [2-(Dimethylhydrazono)ethyliden]-dimethylammoniumperchlorat (20)⁸.



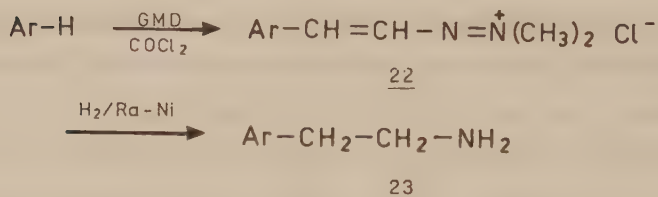
Dieses azavinyloge Amidiniumsalz kann anstelle von GMD (3a) in Kondensationsreaktionen eingesetzt werden. Dabei sollte 20 ein reaktionsfreudigeres Elektrophil darstellen als GMD, da die Dimethylammoniumfunktion durch ihren Elektronenzug das benachbarte C-Atom aktiviert.

Umsetzungen von 20 mit Nitroaliphaten⁷, Ketonen und Aldehyden⁹ führten unter schonenden Bedingungen und mit hohen Ausbeuten zu den entsprechenden Hydrazonoethylidenderivaten.

Um eine Aussage über die Reaktivität des GMD machen zu können, darf man nicht allein das Strukturelement des Aldehyds betrachten. Die Dimethylhydrazonogruppe beeinflußt mögliche Reaktionen, da der endständige Stickstoff als Elektronendonator den elektrophilen Charakter des Carbonylkohlenstoffs schwächen kann. Der Angriff nukleophiler Reagenzien wird so erschwert. Eine derartige Desaktivierung, wie sie bei Säureamiden bekannt ist, muß im GMD als einem Azavinylogen des Dimethylformamids doch wesentlich geringer sein, da sonst die beschriebenen Kondensationsreaktionen unter relativ schonenden Bedingungen nicht möglich wären. Andererseits läßt sich GMD nach Art der Vilsmeier-Haack-Reaktion umsetzen⁹. Diese Tatsache unterstützt die Betrachtungsweise, daß GMD als azavinyloges Säureamid aufgefaßt werden kann.



Mit Phosphoroxichlorid bzw. Phosgen bildet GMD einen azavinylogon Vilsmeier-Komplex 21, der mit aktivierten Aromaten zu Aryldiazeniumsalzen 22 umgesetzt werden kann. Nach katalytischer Hydrierung der Produkte 22 erhält man Arylethylamine 23, wie z.B. Tryptamin⁹.



Aufgrund der bisher publizierten Ergebnisse läßt sich sagen, daß GMD sowohl Eigenschaften eines Aldehyds als auch eines Säureamids besitzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zunächst, zu prüfen, unter welchen Bedingungen GMD oder seine Derivate mit Carbonsäureestern reagieren. Eine weitere interessante Substanzklasse stellen Carbonsäuren dar, die nach zweifacher Deprotonierung als Dianionen mit GMD umgesetzt werden sollten. Ausgehend vom GMD sollten neue azavinyloge Reagenzien synthetisiert und ihre Reaktivität überprüft werden.

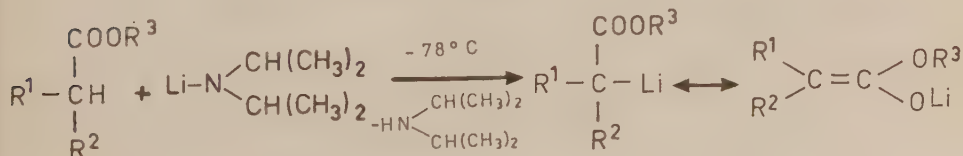
2. Reaktionen von Esterenolaten mit GMD und -Derivaten

2.1. Darstellung und Reaktionen von Esterenolaten

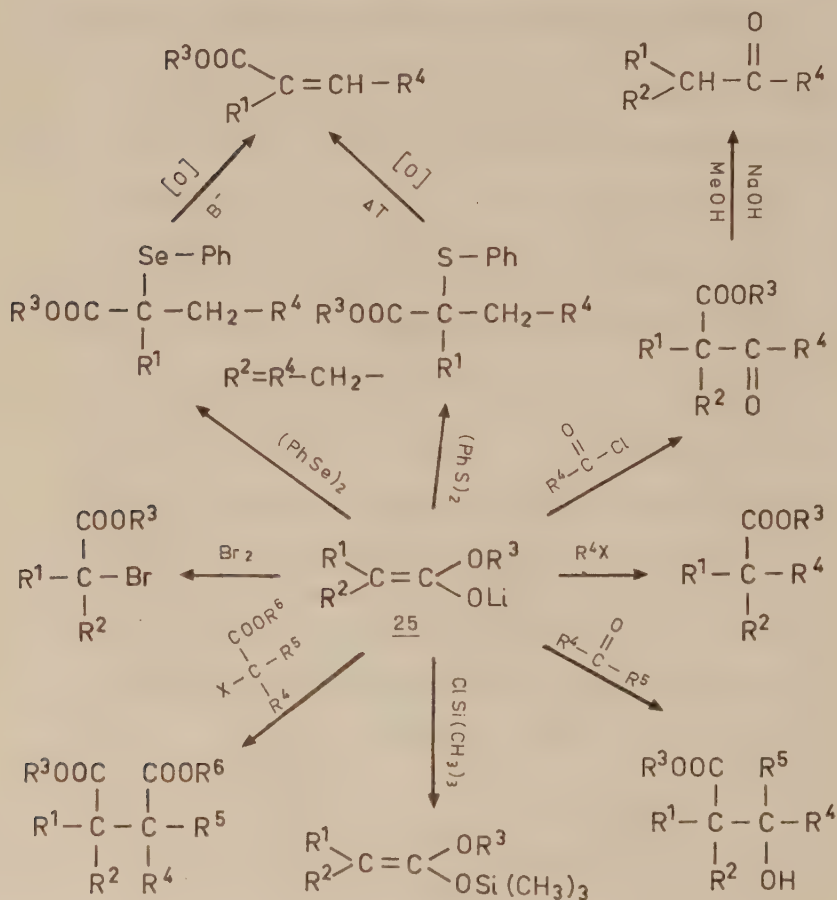
Es ist bekannt, daß sich Carbonsäureester nach Deprotonierung am α -C-Atom als nukleophile Reagenzien verwenden lassen. Die Leichtigkeit der Deprotonierung und die Stabilität des entstehenden Anions beeinflussen die folgenden Reaktionsschritte.

Zur Ablösung des α -Protons werden i.a. starke nicht-nukleophile Basen benutzt, meist sterisch gehinderte Lithiumamide. Diese ermöglichen im aprotischen Medium schon bei -78°C die Deprotonierung des Esters; die gebildeten Enolate sind in der Regel noch bei Raumtemperatur stabil. Führt man dagegen die Deprotonierung bei 0°C durch, so beobachtet man häufig Selbstkondensation des Esters.

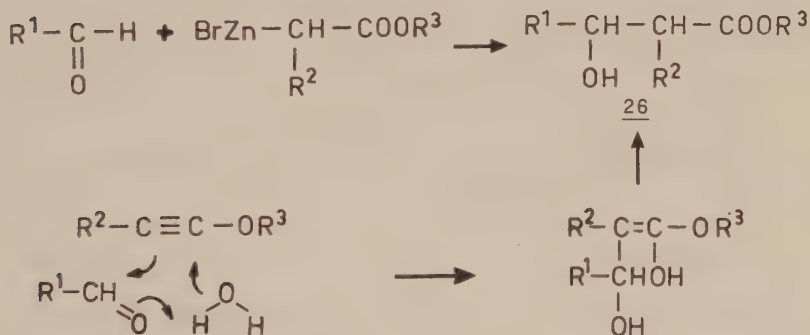
Als vorteilhaft erweist sich bei der Verwendung von Lithiumamiden auch ihr geringer nukleophiler Charakter, der einen Angriff des Stickstoffs am Carbonyl-Kohlenstoff des Esters nicht zuläßt. Diese Eigenschaft wird durch voluminöse Substituenten wie Isopropyl-, Cyclohexyl-, t-Butyl-Gruppen unterstützt.



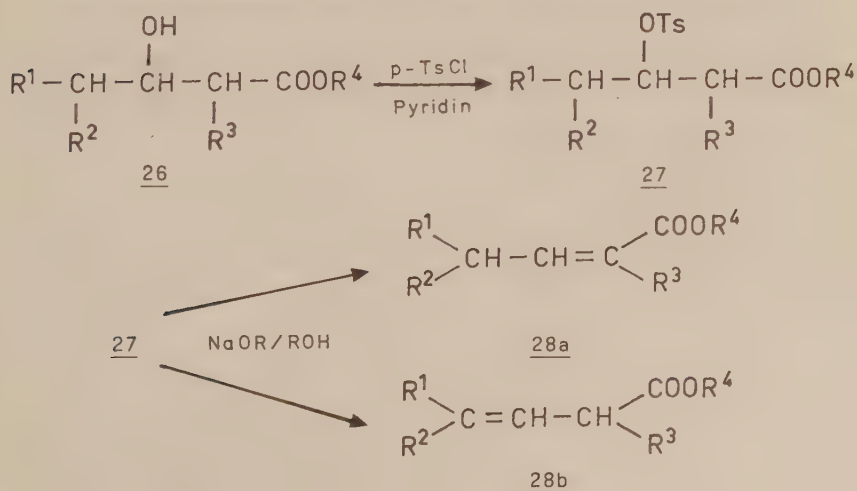
Die metallierten Ester 25 können mit verschiedenen Elektrophilen umgesetzt werden, u.a. mit Alkylhalogeniden, α -Halogencarbonsäureestern, Diphenyldisulfid, Diphenyldiselenid, Halogenen, Aldehyden und Ketonen¹⁰. Das folgende Formelschema zeigt einige Reaktionen von Esterenolaten mit Elektrophilen.



Die Reaktion mit Carbonylverbindungen führt zur Bildung von β -Hydroxycarbonsäureestern 26, die alternativ durch Reformatsky-Reaktion oder Addition von Aldehyden an Alkinylether ¹¹ zugänglich sind.

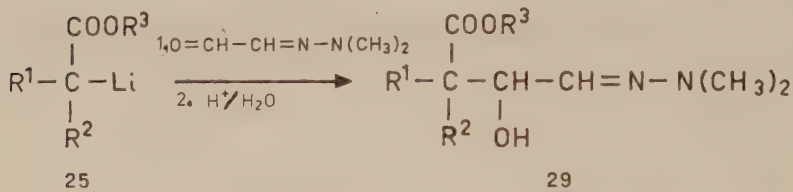


β -Hydroxycarbonsäureester 26 lassen sich zu α,β - oder β,γ -ungesättigten Estern dehydratisieren. Dazu muß die Alkoholfunktion, z.B. durch Tosylierung, in eine bessere Abgangsgruppe überführt werden; die Einführung der Doppelbindung gelingt dann mit Basen.



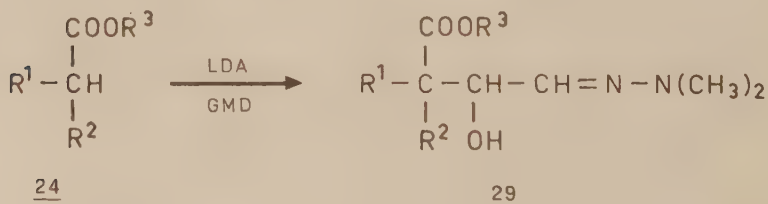
2.2. Reaktion von Esterenolaten mit GMD

Setzt man ein Esterenolat 25 mit GMD (3a) um, erwartet man primär die Bildung eines β -Hydroxyesters 29.

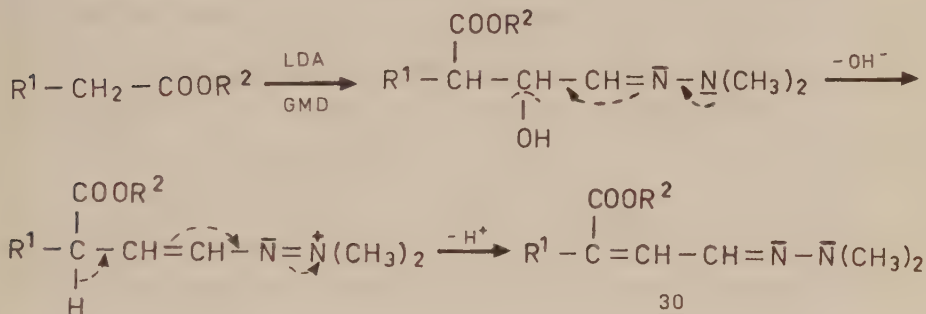


Dehydratisierung als mögliche Folgereaktion kann in 29 nur eintreten, wenn in α -Stellung zur Esterfunktion ein Proton vorhanden ist. Es ist daher anzunehmen, daß aus verzweigten und unverzweigten Estern mit GMD unterschiedliche Folgeprodukte entstehen. Umsetzungen verschieden substituierter Ester mit GMD sollten diese Vermutung bestätigen.

Der jeweils eingesetzte Ester wurde bei -78°C in Tetrahydrofuran (THF) durch Lithiumdiisopropylamid (LDA) deprotoniert; nach Zugabe von GMD bildete sich der entsprechende β -Hydroxyester 29, der im Fall der verzweigten Ester nach hydrolytischer Aufarbeitung isoliert werden konnte.

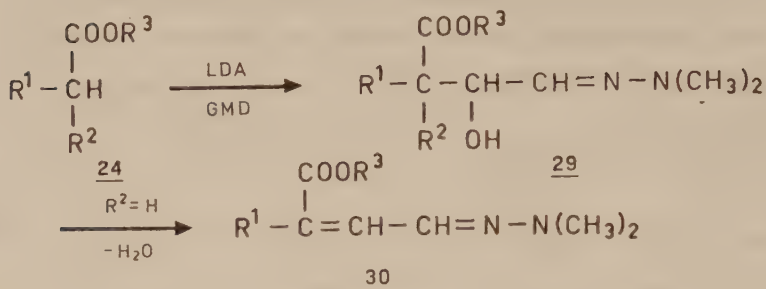


Aus den unverzweigten Estern und GMD konnte ich kein Aldoladdukt isolieren, sondern erhielt nach Hydrolyse das dehydratisierte Produkt 30. Dieses Ergebnis ist nicht erstaunlich, da das freie Elektronenpaar am endständigen Stickstoff die Ablösung der Hydroxylgruppe erleichtert.



Dünnschichtchromatographische Kontrolle der Reaktionsansätze zeigte, daß bei tiefen Temperaturen noch kein Dehydratisierungsprodukt entstand. Erst beim langsamen Erwärmen auf Raumtemperatur trat Wasserabspaltung ein. Im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebenen Umsetzungen von Estern mit Aldehyden ist bei Verwendung von GMD keine Zugabe eines wasserentziehenden Mittels zur Herstellung des α,β -ungesättigten Esters nötig. Dies ist auf die vorhandene Dimethylhydrazonfunktion zurückzuführen.

Verschiedene Ester 24 wurden mit GMD zu Verbindungen des Typs 29 bzw. 30 umgesetzt:



<u>24/29</u>	R^1	R^2	R^3
<u>a</u>	$-(\text{CH}_2)_5-$		$-\text{CH}_3$
<u>b</u>	$-(\text{CH}_2)_5-$		$-\text{C}_2\text{H}_5$
<u>c</u>	$-(\text{CH}_2)_5-$		$-\text{C}(\text{CH}_3)_3$
<u>d</u>			$-\text{C}_2\text{H}_5$

<u>24/30</u>	R^1	R^2	R^3
<u>a</u>	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{H}$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
<u>b</u>		$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$

Tab. 1: Hydrazoneoester 29/30

Die eindeutige Identifizierung der Produkte 29/30 gelingt aufgrund der Spektraldaten und Elementaranalysen. Hierfür seien zwei Beispiele aufgeführt.

Im ^1H -NMR-Spektrum von 30b findet man für die Methoxygruppe ein Singulett bei $\delta=3,78$ ppm und für die Dimethylhydrazongruppe ein Singulett bei $\delta=2,95$ ppm. Die zwei Methinprotonen ergeben zwei Dubletts, wovon eines bei $\delta=6,4$ ppm zu erkennen ist; das zweite fällt mit dem Multiplett der aromatischen Protonen im Bereich von $\delta=7,23 - 8,0$ ppm zusammen.

Im IR-Spektrum ist für den α,β -ungesättigten aromatischen Ester die Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} charakteristisch. Dagegen erkennt man im IR-Spektrum von 29a deutlich die Hydroxylgruppe als breite Bande bei 3450 cm^{-1} und die Carbonylschwingung für den gesättigten Ester bei 1735 cm^{-1} .

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt die Methoxygruppe als Singulett bei $\delta=3,8$ ppm und die Dimethylhydrazongruppe als Singulett bei $\delta=2,85$ ppm. Die Protonen des Cyclohexylrings sind als breites Multiplett von $\delta=1,15 - 2,4$ ppm zu erkennen. Die beiden Methinprotonen liefern zwei Dubletts bei $\delta=4,28$ und $\delta=6,68$ ppm. Die kleine Kopplungskonstante von $J=4\text{ Hz}$ ist typisch für aliphatische Hydrazone. Als verbreitertes Singulett, das teilweise mit dem Signal der Methoxygruppe zusammenfällt, ist die Hydroxylgruppe bei $\delta=3,75$ ppm zu erkennen. Dieses

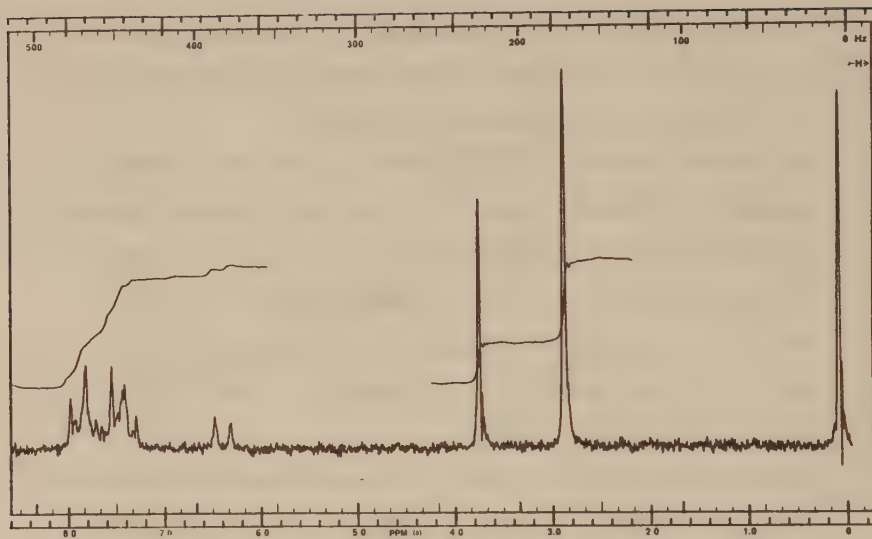


Abb. 1: ^1H -NMR-Spektrum von 30b in CDCl_3

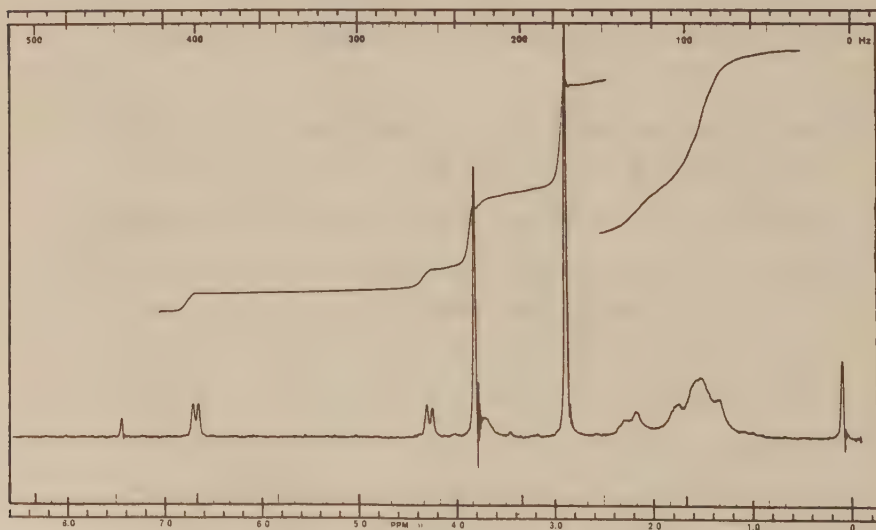
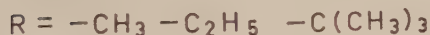
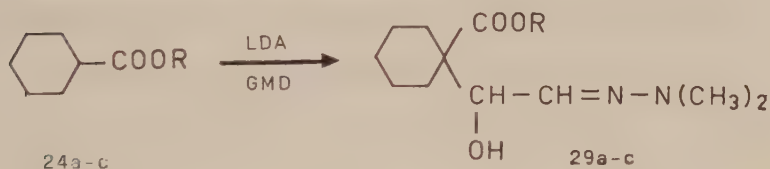


Abb. 2: ^1H -NMR-Spektrum von 29a in CDCl_3

Signal verschwindet nach D₂O-Austausch. Für das Vorliegen von Diastereomeren, das sich durch das chirale C-Atom erwarten ließe, erbringt das NMR-Spektrum keinen Beweis.

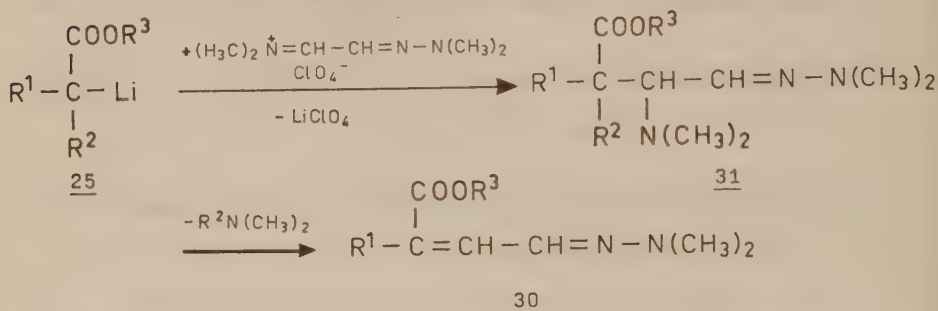
Am Modell verschiedener Cyclohexancarbonsäureester konnte ich überprüfen, inwieweit sterische Hinderung durch voluminöse Reste R die Bildung des Enolats und Reaktion mit GMD beeinflusst.



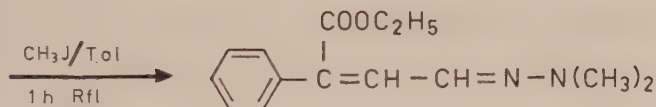
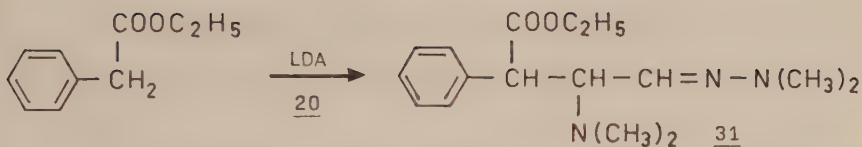
Umsetzung der Ester 24a-c unter gleichen Bedingungen lieferte die Produkte 29a-c in Ausbeuten von 83-85 %. In diesem Fall läßt sich also keine unterschiedliche Reaktivität der Ester 24a-c aufgrund verschiedener Alkoxyreste feststellen.

2.3. Reaktion von Esterenolaten mit [2-(Dimethylhydrazono)ethyliden]-dimethylammonium-perchlorat (20)

Bei der Reaktion metallierter Ester mit dem azavinylogenen Amidiniumsalz 20 erwartet man die Bildung von β -Dimethylaminoestern, die in 3-Stellung eine Hydrazonefunktion besitzen. Es stellt sich die Frage, ob die Aminoester 31 stabil sind oder Aminabspaltung zum ungesättigten Produkt 30 eintritt, wenn monosubstituierte Ester ($R^2=H$) zur Reaktion eingesetzt werden.



Nach Umsetzung von Phenyllessigsäureethylester stellte ich fest, daß sich das Primärprodukt 31 isolieren und reinigen läßt. Allerdings zersetzt es sich bei längerem Stehen bei Raumtemperatur unter Aminabspaltung, und man erhält den ungesättigten Hydrazonoester 32, jedoch in mäßiger Ausbeute. Um die Aminabspaltung quantitativ durchzuführen genügt einstündiges Erhitzen von 31 mit Methyljodid im Überschuß.



Die Struktur des Aminaddukts 31 ist durch Spektren und Elementaranalyse gesichert. Dem ^1H -NMR-Spektrum ist zu entnehmen, daß 31 als Gemisch von Diastereomeren im Verhältnis 3:2 vorliegt. Man erkennt die Methylgruppe der Esterfunktion als doppeltes Triplet von $\delta=1,1$ - $1,4$ ppm.

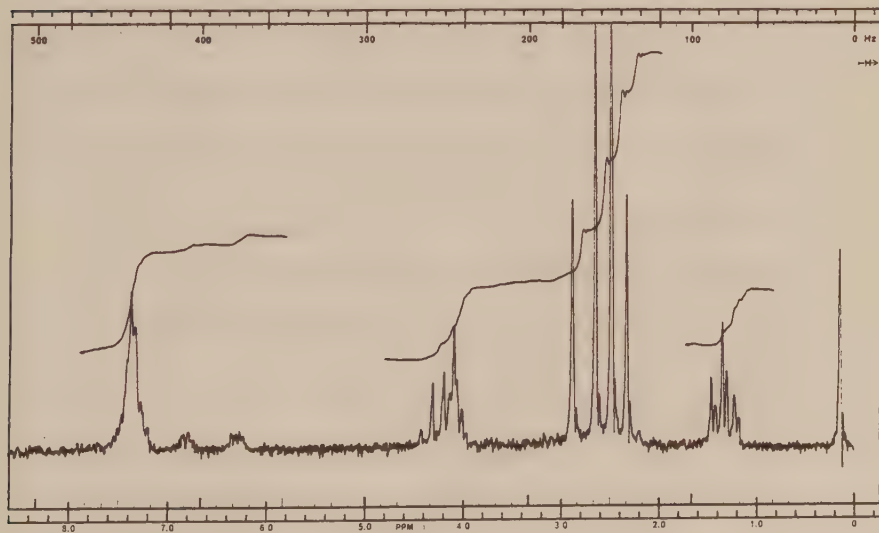
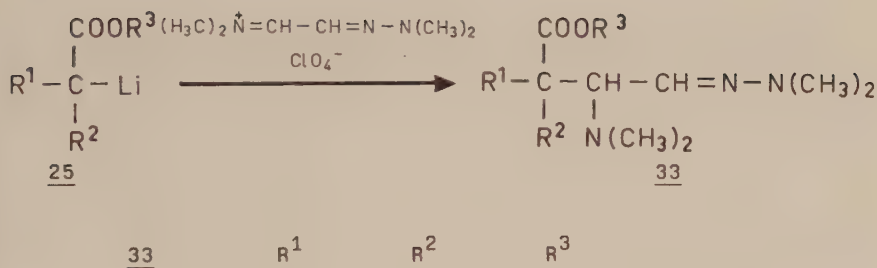


Abb. 3: ^1H -NMR-Spektrum von 31 in CDCl_3

Die Dimethylaminogruppe ergibt zwei Singulets bei $\delta = 2,1$ und $2,2$ ppm. Für die Dimethylhydrazonogruppe findet man zwei Singulets bei $\delta = 2,55$ und $2,8$ ppm. Die Signale für die Protonen der chiralen C-Atome fallen mit denen der Methylengruppe zu einem Multiplett zwischen $\delta = 3,55$ und $4,35$ ppm zusammen. Das Methinproton an der Hydrazonogruppe liefert zwei Multipletts bei $\delta = 6,15-6,4$ ppm und bei $\delta = 6,7-7,0$ ppm. Die aromatischen Protonen erscheinen als Multiplett von $\delta = 7,1-7,4$ ppm.

Die in α -Stellung verzweigten Carbonsäureester lassen sich wie erwartet zu stabilen β -Dimethylaminoestern 33 umsetzen. Die Ausbeuten sind insgesamt etwas niedriger als bei den β -Hydroxyhydrazonoestern 29. Möglicherweise läßt sich diese Tatsache durch die Schwierigkeit erklären, das Amidiniumsalz 20 bei tiefen Temperaturen (-78°C) in Lösung zu bringen. Die Zugabe des Salzes 20 (als Suspension in THF) zum Esterenolat bei 0°C führt zum Auftreten von Verunreinigungen, die im Dünnschichtchromatogramm als polare Flecken am Start zu erkennen sind. Um zu lange Reaktionszeiten zu vermeiden, wurde das Elektrophil bei -40 bis -30°C zugegeben. Die Ausbeuten liegen dennoch um $5-10\%$ unter denen der β -Hydroxyverbindungen 29.



<u>a</u>	-(CH ₂) ₅ -		-CH ₃
<u>b</u>	-(CH ₂) ₅ -		-C ₂ H ₅
<u>c</u>	-(CH ₂) ₅ -		-C(CH ₃) ₃
<u>d</u>			-C ₂ H ₅

Tab. 2 : Hydrazonoester 33

Die Strukturen der Verbindungen 33a-d ergeben sich aus den Spektraldaten und Elementaranalysen; zum Beispiel erkennt man im ¹H-NMR-Spektrum von 33a für die Methoxygruppe ein Singulett bei δ=3,72 ppm. Das Singulett bei δ=2,8 ppm kann den Protonen der Dimethylhydrazongruppe zugeordnet werden. Die Dimethylaminogruppe ergibt ein Singulett bei δ=2,25 ppm. Für das Methinproton an der Hydrazonfunktion erhält man ein Dublett bei δ=6,8 ppm, während das benachbarte Methinproton als Dublett bei δ=3,1 ppm erscheint. Der Cyclohexylrest ergibt ein breites Multiplett von δ=1,1 bis 2,1 ppm.

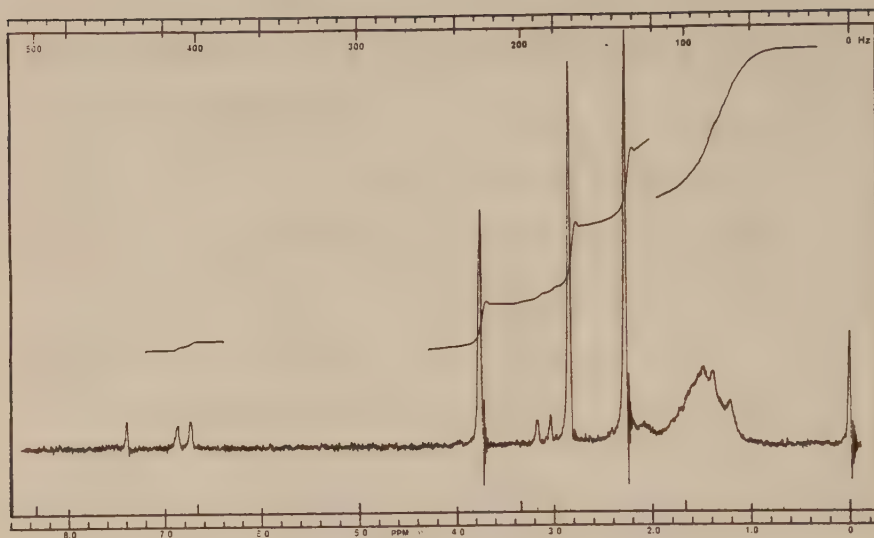


Abb. 4: ^1H -NMR-Spektrum von 33a in CDCl_3

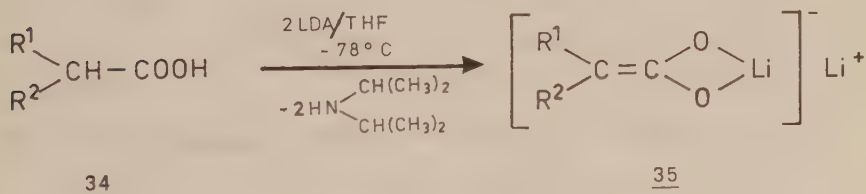
3. Reaktionen von Dianionen gesättigter Carbonsäuren
mit GMD und anderen C2-Reagenzien

3.1. Darstellung und Reaktionen von Carbonsäuredianionen

In den letzten zehn Jahren wird in der Literatur zunehmend die Verwendung von Carbonsäuredianionen zur C,C-Verknüpfung mit Elektrophilen beschrieben. Dies setzt voraus, daß schonende Methoden zur zweifachen Deproto-

nierung von Carbonsäuren zur Verfügung stehen. Besonders geeignet hierfür sind sterisch gehinderte Basen wie Lithiumdialkylamide. Eine weitere Möglichkeit zur Ablösung des α -Protons bieten Ion-Radikal-Systeme, die aus Alkalimetallen und Kohlenwasserstoffen, z.B. Natrium und Naphthalin, entstehen. Meist werden jedoch die Lithiumamide bevorzugt, da sie einfacher zu handhaben sind und höhere Ausbeuten an Dianionen liefern.

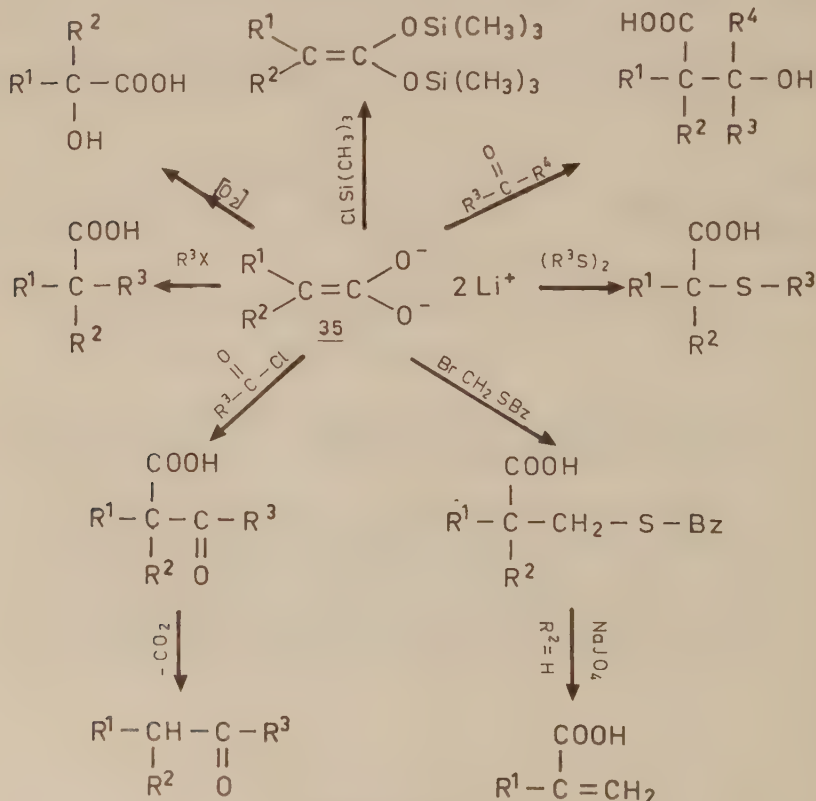
Die Deprotonierung führt man in aprotischen Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Diethylether bei tiefen Temperaturen durch. Für das metallierte Produkt wird von Greger¹² folgende "aci-Carboxylat"-Struktur vorgeschlagen:



Die Löslichkeit dieses Komplexes in Tetrahydrofuran hängt von der Art der Reste R^1 und R^2 ab. Aus verzweigten Carbonsäuren erhält man in der Regel lösliche Dianionen, während geradkettige Säuren schwerlösliche Bis-Lithium-Salze bilden. Da Versuche zur Alkylierung der entstehenden kolloidalen Lösung nur zu mäßigen Er-

gebissen führen, werden die geradkettigen Carbonsäuren meist unter Zusatz von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) metalliert bzw. ihre Dianionen mit HMPA in Lösung gebracht. Zur Vervollständigung der Deprotonierung empfiehlt sich häufig Erwärmen des Reaktionsgemisches auf 50°C; dieses Vorgehen bewährt sich besonders bei α -verzweigten Alkylcarbonsäuren.

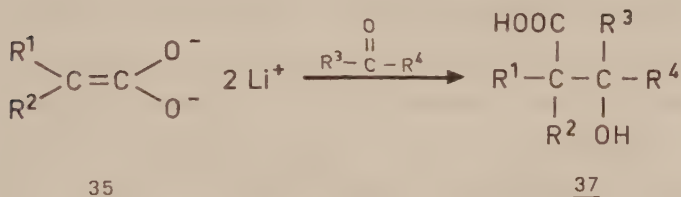
Die entstehenden Säuredianionen sind zur Reaktion mit verschiedenen Elektrophilen fähig. Einige Beispiele zeigt das folgende Formelschema¹⁰.



Formelschema IV

3.2. Reaktionen von Carbonsäuredianionen mit Carbonylverbindungen

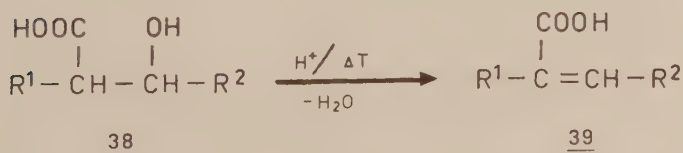
Die Addition von metallierten Carbonsäuren an Carbonylverbindungen gewinnt in neuerer Zeit zunehmend an Bedeutung. Auf diese Weise sind β -Hydroxycarbonsäuren gut zugänglich.



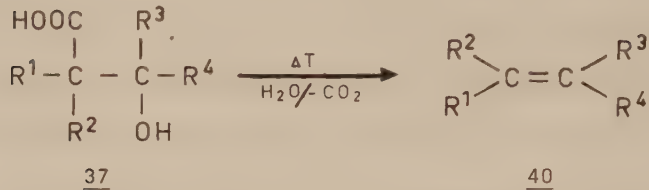
Im Hinblick auf naturstoffsynthetische Anwendung ist besonders die Stereochemie der neugeknüpften C,C-Einfachbindung interessant. Mulzer und Mitarbeiter konnten zeigen, daß die Bildung von threo- bzw. erythro-Hydroxycarbonsäuren durch Wahl kinetisch oder thermodynamisch kontrollierter Bedingungen eindeutig gelenkt werden kann^{13,14}.

Hydroxycarbonsäuren stellen Ausgangsmaterialien für verschiedene weitere Synthesen dar.

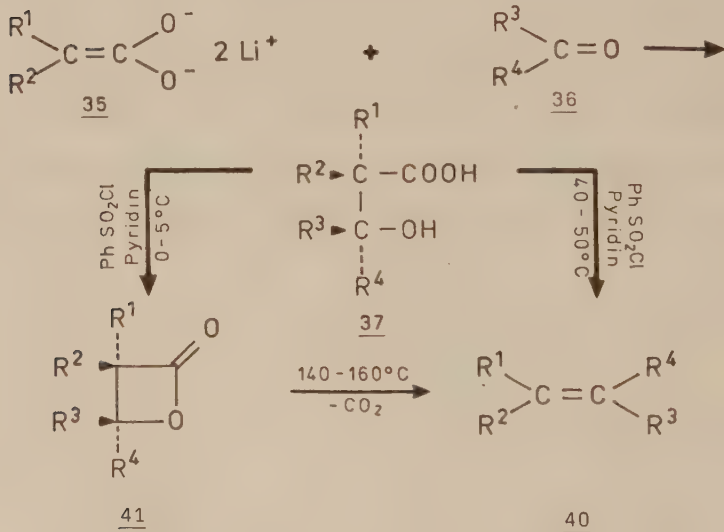
Dehydratisierung unter saurer Katalyse führt zur Bildung von Acrylsäurederivaten.



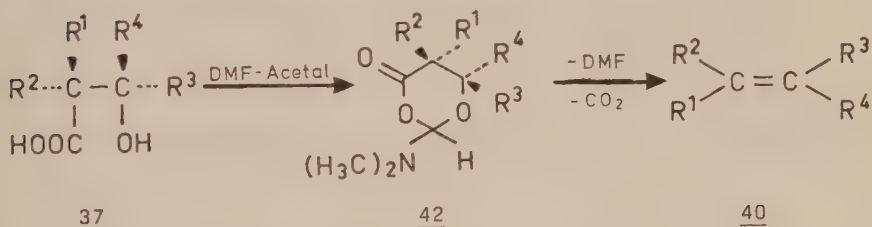
α -disubstituierte β -Hydroxycarbonsäuren können thermisch zu Olefinen decarboxyliert werden.



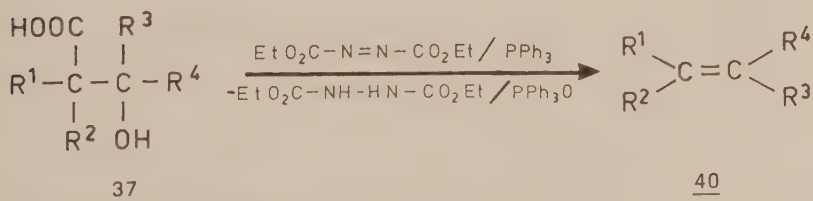
Stereospezifisch läßt sich die Olefinbildung durch β -Lactonisierung der Hydroxycarbonsäure und anschließende thermische Dehydrodecarboxylierung erreichen. In einigen Fällen werden die Hydroxycarbonsäuren auch direkt in die Olefine umgewandelt.



Die Bildung der β -Lactone erfolgt unter Erhalt der Konfiguration der Hydroxycarbonsäure; die thermische Zersetzung der Lactone liefert die Olefine annähernd quantitativ ohne Isomerisierung. Folglich stellt dieser Weg eine vorteilhafte Alternative zur Wittig-Reaktion dar. β -Hydroxycarbonsäuren lassen sich auch durch andere Reagenzien, z.B. Dimethylformamidacetale, dehydratisierend decarboxylieren. Als Zwischenstufe wird hier ein cyclisches Produkt angenommen^{15,16}.

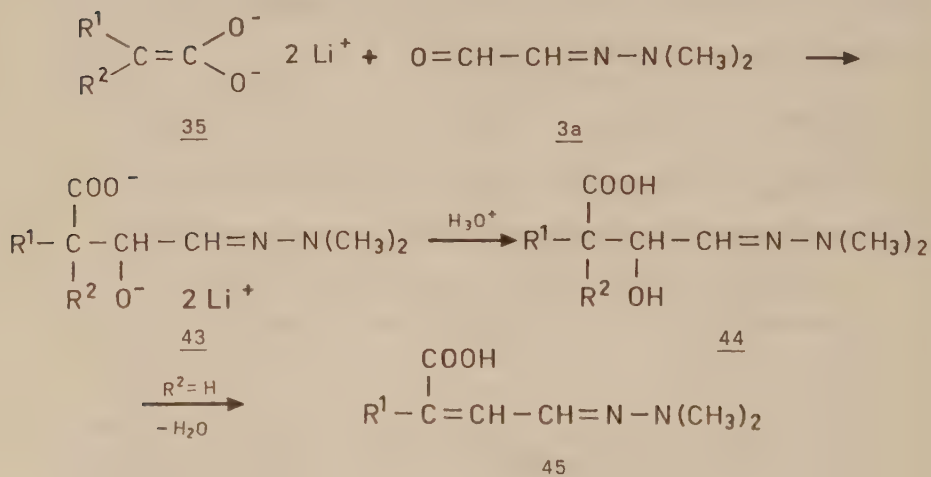


Eine weitere stereospezifische Methode stellt die Behandlung der β -Hydroxysäuren mit Azodicarbonester und Triphenylphosphin dar; z.B. liefern threo- β -Hydroxycarbonsäuren nach anti-Eliminierung die reinen (Z)-Olefine¹⁷.



3.3. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit GMD

Setzt man GMD (3a) als Aldehydkomponente mit einer metallierten Carbonsäure um, erwartet man primär die Bildung eines Bis-Lithium-Salzes einer β -Hydroxy- γ -dimethylhydrazonocarbonsäure. Nach hydrolytischer Aufarbeitung sollte die freie Hydroxycarbonsäure zugänglich sein. Bei geradkettigen Carbonsäuren ist möglicherweise, begünstigt durch die endständige Dimethylhydrazonfunktion, mit Wasserabspaltung zu rechnen, wie es im Fall der Carbonsäureester beobachtet werden konnte.



Verschiedene geradkettige und in α -Stellung verzweigte Carbonsäuren wurden mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran metalliert und mit GMD zur Reaktion gebracht.

Es zeigte sich, daß in einigen Fällen zur vollständigen Umsetzung der Aldehydkomponente lange Reaktionszeiten oder Erwärmen auf 50°C nötig waren. Diese Tatsache läßt sich möglicherweise durch den etwas abgeschwächten Carbonylcharakter des GMD erklären.

Die auf diesem Weg in hohen Ausbeuten anfallenden Bis-Lithium-Salze 43 sind zum großen Teil als Festsubstanzen isolierbar, wenn man die THF-Lösungen schonend einengt und den Rückstand mit Ether auswäscht.

Die ^1H -NMR-Spektren zeigen die erwarteten Signale, wie man am Beispiel der Verbindung 43a erkennt.

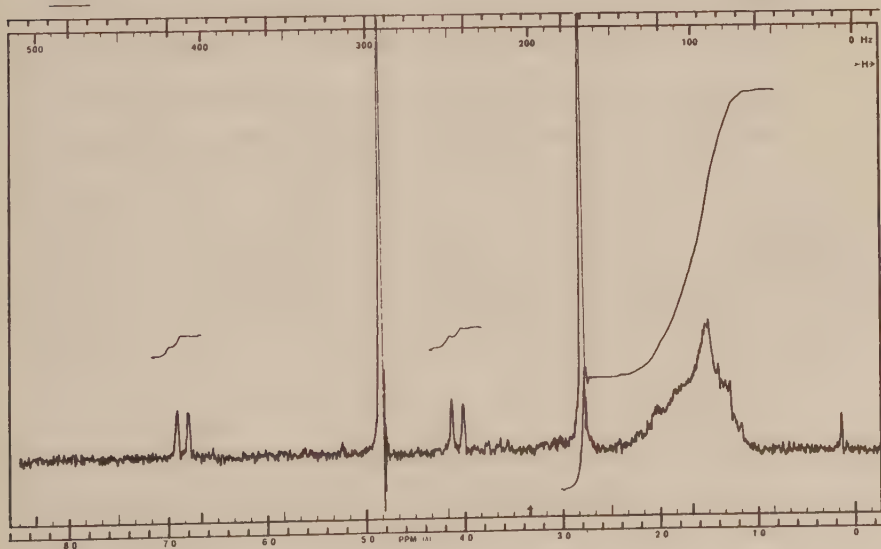
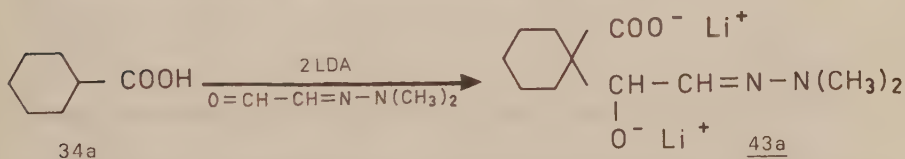
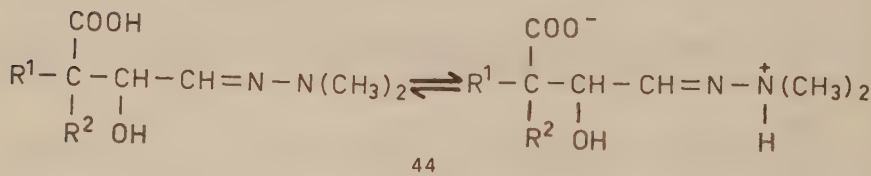


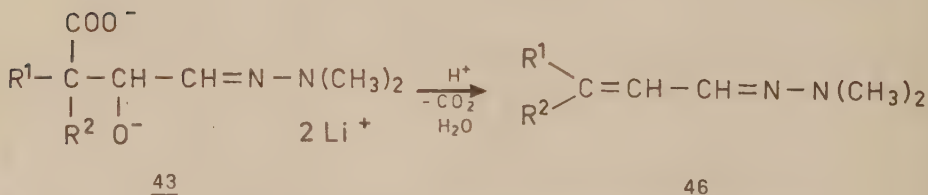
Abb. 5: ^1H -NMR-Spektrum von 43a in D_2O

Man findet für die beiden Methinprotonen zwei Dubletts bei $\delta=6,86$ und $4,07$ ppm. Die Dimethylhydrazongruppe liefert ein Singulett bei $\delta=2,75$ ppm. Das breite Multiplett von $\delta=1,0-2,5$ ppm ist den Protonen des Cyclohexylrings zuzuordnen.

Die hydrolytische Aufarbeitung der entstehenden Bis-Lithium-Salze führte in keinem Fall zur Isolierung der freien β -Hydroxycarbonsäure. Versuche, die Hydroxycarbonsäure mit verschiedenen Puffersystemen freizusetzen und zu extrahieren, scheiterten. Vermutlich liegt die freie Hydroxyhydrazonocarbonsäure als Zwitterion vor.

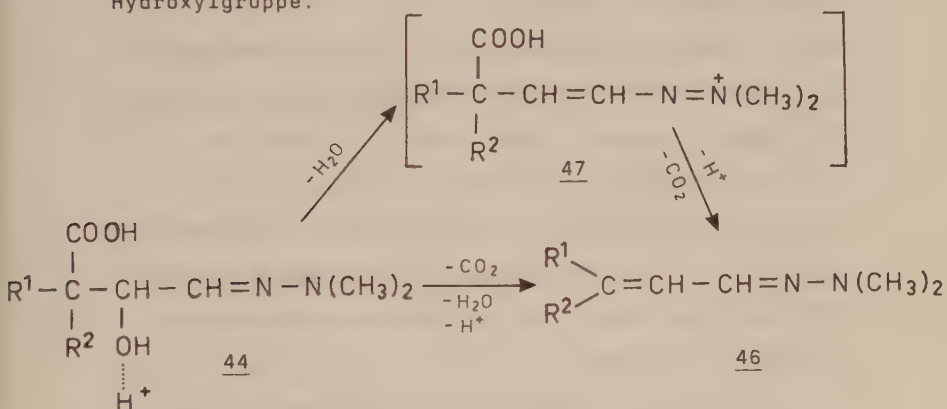


Nach Zugabe von Säuren zu den Bis-Lithium-Salzen 43 erhielt ich die durch dehydratisierende Decarboxylierung gebildeten ungesättigten Hydrazone 46.

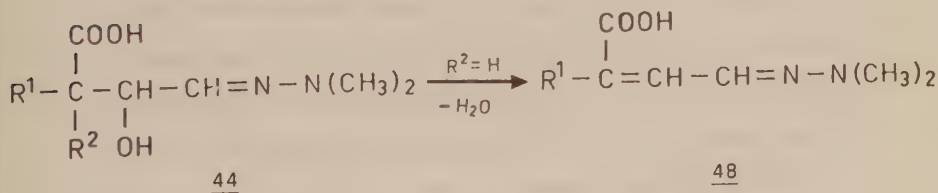


Offenbar wird der Austritt der Hydroxylgruppe durch das endständige Dimethylhydrazon erleichtert, dem Elektronen-

zug der entstehenden Hydrazoniumfunktion wird durch Abspaltung von Kohlendioxid nachgegeben. Die zugesetzte Säure begünstigt durch Protonierung die Ablösung der Hydroxylgruppe.



Bei der Reaktion einer unverzweigten Carbonsäure war anzunehmen, daß Wasserabspaltung ohne Decarboxylierung zur Bildung der α, β -ungesättigten Carbonsäure 48 führen würde. Ein derartiges Produkt konnte ich jedoch in keinem Fall nachweisen.



Die Reaktionsfolge liefert also α,β -ungesättigte Dimethylhydrazone, d.h. Carbonsäuren werden unter Decarboxylierung um zwei Methingruppen mit endständiger Heterofunktion verlängert.

Da die Ausbeuten an ungesättigtem Hydrazon mit der angewandten Methode noch unbefriedigend waren, versuchte ich, besser geeignete Bedingungen zu finden.

Je eine verzweigte und eine geradkettige Carbonsäure wurden unter verschiedenen Bedingungen mit GMD umgesetzt. Da die entstehenden Dimethylhydrazone unzerstört flüchtig sind, konnte ich die Ergebnisse gaschromatographisch überprüfen.

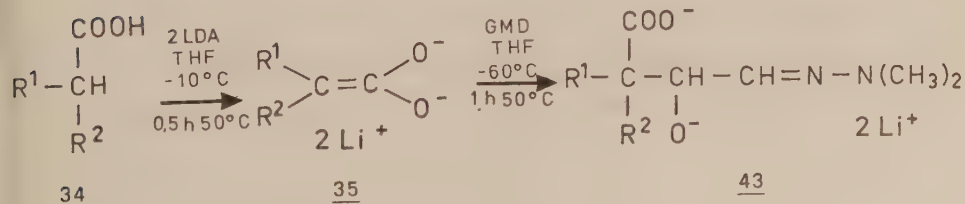
Die Gesamtreaktion läuft in drei Stufen ab, nämlich Deprotonierung der Säure, Anlagerung des Aldehyds, Abspaltung von Wasser und Kohlendioxid. Daher variierte ich die Bedingungen für jeweils eine Teilreaktion.

Zur Deprotonierung hatte ich Lithiumdiisopropylamid verwendet. Als Alternative boten sich weitere sterisch gehinderte Basen an. Mit Lithiumdicyclohexylamid oder Lithiumtetramethylpiperidid erzielte ich keine höhere Ausbeute an metalliertem Produkt, wie ich nach Deuterierung mit D_2O oder Methylierung mit Methyljodid im 1H -NMR-Spektrum erkennen konnte.

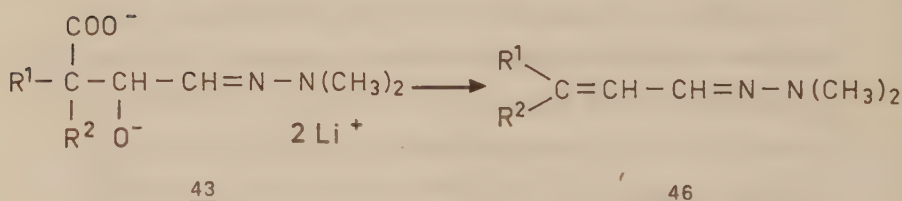
Bekanntlich lassen sich Säuredianionen auch durch Behandlung der Säuren mit Natrium/Naphthalin herstellen. Mit diesem Basensystem erhielt ich sehr niedrige Mengen

an Hydrazon, besonders im Fall der verwendeten Alkyl-carbonsäure. Dieser Befund steht im Einklang mit publizierten Ergebnissen, nach denen dieses Ion-Radikal-System meist nur für Arylessigsäuren empfohlen wird¹⁰. Andererseits findet man seine Anwendung gerade für die nachfolgende Umsetzung mit Carbonylverbindungen beschrieben.

Fast quantitativ erreicht man die Deprotonierung, wenn die Lösung von Carbonsäure und Lithiumamid erwärmt wird. Die Dianionen der unverzweigten Carbonsäuren sind meist in Tetrahydrofuran unlöslich und bilden beim Abkühlen milchig-weiße Suspensionen. Sie können durch Zugabe von Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) wieder in Lösung gebracht werden. Der Zusatz von HMPA hat nach meinen Beobachtungen keinen Einfluß auf die Bildung und Reaktionsfähigkeit der metallierten Carbonsäuren mit GMD, führte also zu keiner nennenswerten Verbesserung. Für die Zugabe der Aldehydkomponente erwiesen sich Temperaturen um -60°C als günstig. Langsames Erwärmen auf Raumtemperatur und anschließendes einstündiges Erhitzen des Reaktionsansatzes auf 50°C lieferten die Bis-Lithium-Salze der β -Hydroxycarbonsäuren 43 in sehr guten Ausbeuten.



Der "limitierende Faktor" schien in der Abspaltung von Wasser und Kohlendioxid zu liegen. Es sollte daher ein Reagenz gefunden werden, das die Ablösung der Hydroxylgruppe erleichtert. Als einfache wasserentziehende Mittel verwendet man häufig konzentrierte Mineralsäuren, die jedoch leicht zu Nebenreaktionen führen, besonders bei polyfunktionellen Molekülen. Eleganter ist die Umsetzung mit Säurechloriden oder Säureanhydriden. Ich verzichtete auf den allgemein üblichen Zusatz einer Base (Triethylamin oder Pyridin), da bereits die Lithium-Salze der Hydroxycarbonsäuren vorlagen und zudem noch freies Diisopropylamin im Reaktionsansatz vorhanden war. Den Erfolg des letzten Reaktionsschritts konnte ich gut gaschromatographisch überprüfen. Eine Übersicht über die Brauchbarkeit verschiedener wasserentziehender Mittel gibt Tabelle 3 (Seite 35).

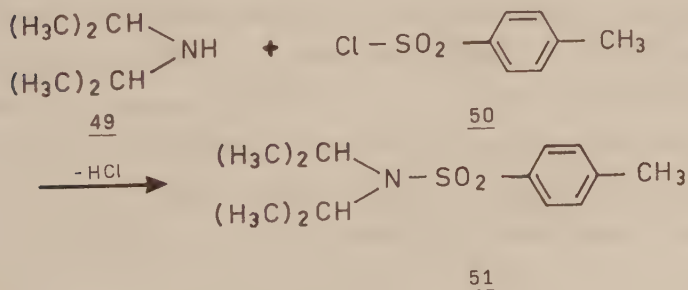


Es zeigte sich, daß die Ausbeuten an 46 mit p-Tosylchlorid bzw. Mesylchlorid am höchsten waren. Allerdings wurde aus Diisopropylamin und überschüssigem Säurechlorid ein Sulfonamid 51 gebildet, das die Reinigung von 46 erschwerte. Diese Reaktion tritt in den Hintergrund,

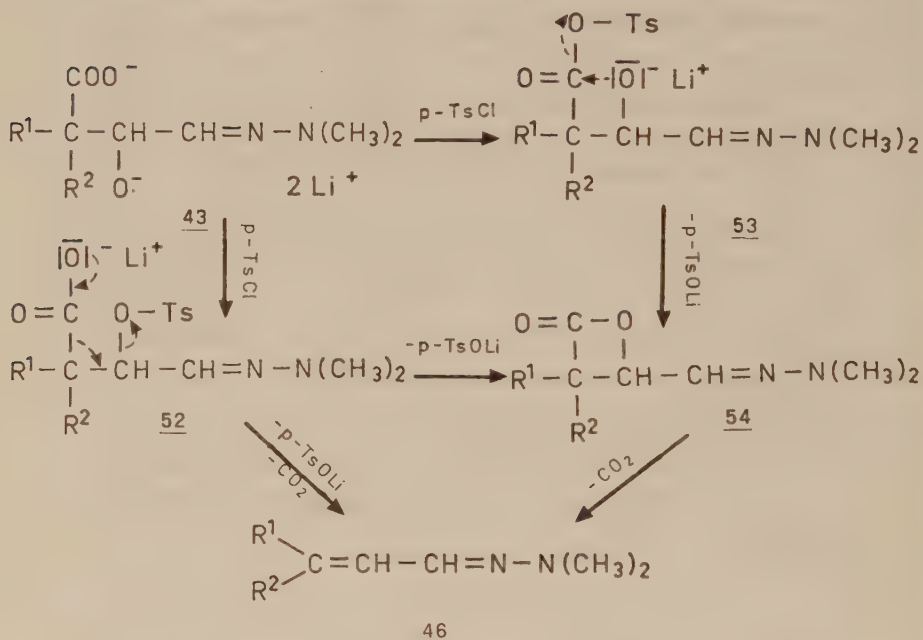
Wasserentziehendes Reagenz	Ausbeute an <u>46</u> (%)	
	$R^1=H$ $R^2=Ph$	$R^1/R^2=-(CH_2)_5-$
HCl konz.	38	35
HCl 2n	42	41
p-Toluolsulfonsäure	<1	<1
Phosphoroxychlorid	<1	<1
p-Tosylchlorid	68	63
Mesylchlorid	66	60
Acetylchlorid	--	<1
Acetanhydrid	--	45
Dimethylformamiddiethylacetal	--	<1

Tabelle 3

wenn das Säurechlorid in nur 5%igem Überschuß zugegeben wird. Das Sulfonamid 51 läßt sich bei Verwendung von p-Tosylchlorid chromatographisch abtrennen.



Für die Entstehung der α,β -ungesättigten Aldehydhydrazone 46 sind zwei verschiedene Reaktionswege vorstellbar.



Das möglicherweise als Zwischenstufe gebildete β -Lacton 54 konnte ich auch bei tiefen Temperaturen nicht nachweisen. Mulzer und Mitarbeiter hatten derartige 2-Oxetane in einigen Fällen isoliert¹⁴. Voraussetzung für die Bildung von 54 ist nach meiner Meinung die Tosylierung der Carboxylgruppe in 43 im ersten Schritt. Danach kann der Tosylatrest im Sinne einer intramolekularen Umesterung durch das Lithium-Alkoholat verdrängt werden. Dieser erste Reaktionsschritt ist jedoch wenig wahr-

scheinlich, da in 43 die Alkoholatfunktion das wesentlich stärkere Nukleophil darstellt und daher bevorzugt mit p-Tosylchlorid reagieren sollte. Ob das Lacton 54 aus 52 gebildet werden kann, muß bezweifelt werden; vielmehr ist anzunehmen, daß die Abspaltung von Tosylat und Kohlendioxid aus 52 gleichzeitig erfolgt.

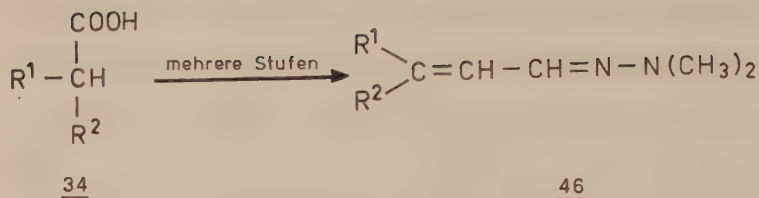
Für die Umsetzung verschiedener Carbonsäuren mit GMD (3a) im Eintopfverfahren wählte ich schließlich folgende Bedingungen:

Deprotonierung mit Lithiumdiisopropylamid in Tetrahydrofuran und dehydratisierende Decarboxylierung durch p-Tosylchlorid.

Die genauen Versuchsbeschreibungen sind dem experimentellen Teil zu entnehmen.

Mehrere verzweigte und geradkettige Carbonsäuren wurden auf diese Weise mit GMD zu den α,β -ungesättigten Aldehydhydrazonen umgesetzt. Eine Übersicht gibt Tabelle 4 (Seite 38).

Die Strukturen der α,β -ungesättigten Aldehydhydrazone 46 sind durch Spektren und Elementaranalysen gesichert. Als Beispiele werden hier die ^1H -NMR-Spektren von 46a und 46j erörtert (Abb. 6 und 7, Seite 39).



<u>46</u>	R^1	R^2
<u>a</u>	$-(\text{CH}_2)_5-$	
<u>b</u>	$-(\text{CH}_2)_4-$	
<u>c</u>	$-(\text{CH}_2)_3-$	
<u>d</u>	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
<u>e</u>	$-\text{CH}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
<u>f</u>	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{CH}_3$
<u>g</u>	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
<u>h</u>		
<u>i</u>	$-\text{H}$	$-\text{C}_6\text{H}_5$
<u>j</u>	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$
<u>k</u>	$-\text{H}$	$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_5$
<u>l</u>	$-\text{H}$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$

Tab. 4: Ungesättigte Dimethylhydrazone 46

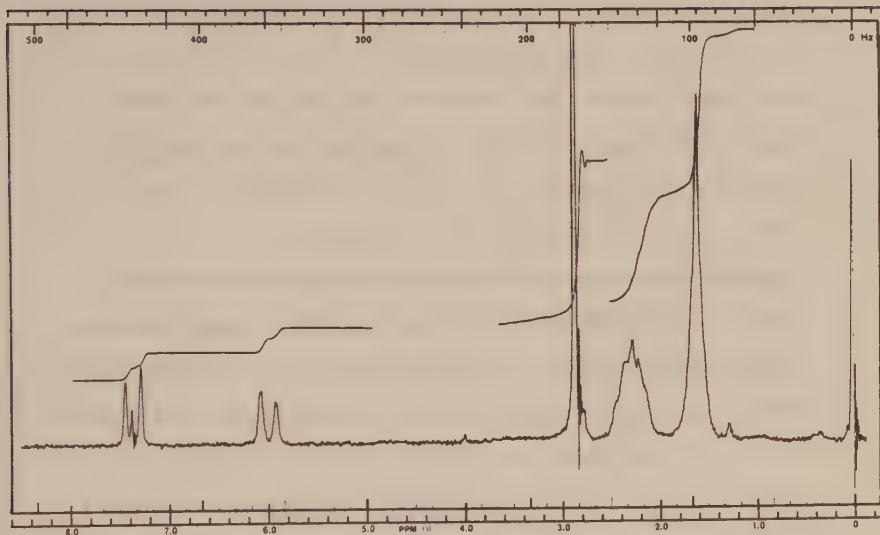


Abb. 6: ^1H -NMR-Spektrum von 46a in CDCl_3

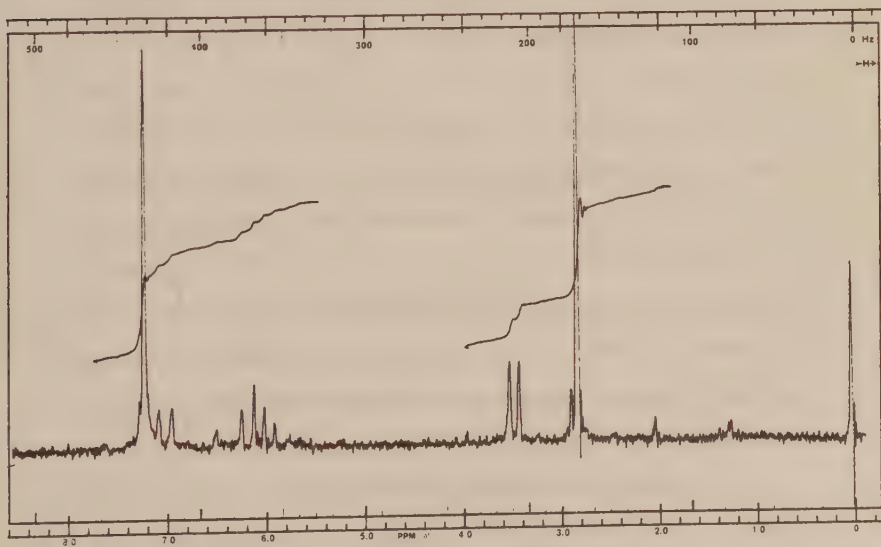


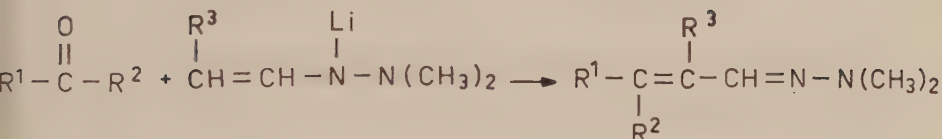
Abb. 7: ^1H -NMR-Spektrum von 46j in CDCl_3

Das ^1H -NMR-Spektrum von 46a zeigt für die Methinprotonen je ein Dublett bei $\delta=7,35$ und $6,0$ ppm. Die Dimethylhydrazongruppe liefert ein Singulett bei $\delta=2,85$ ppm. Das breite Multipllett zwischen $\delta=2,1$ und $2,5$ ppm und das zentrierte Multipllett von $\delta=1,45$ - $1,85$ ppm sind den Protonen des Cyclohexylidenrests zuzuordnen.

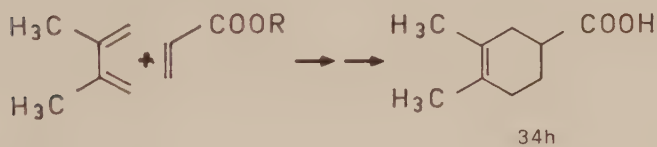
46j als Produkt aus einer geradkettigen Carbonsäure liefert im ^1H -NMR-Spektrum das typische Signal für die Dimethylhydrazongruppe als Singulett bei $\delta=2,8$ ppm. Die Methylengruppe ist als Dublett bei $\delta=3,45$ ppm zu erkennen. Das Multipllett von $\delta=5,8$ - $6,3$ ppm ist den olefinischen Protonen zuzuordnen. Das Methinproton an der Hydrazonfunktion ergibt ein Dublett bei $\delta=7,05$ ppm. Den Arylrest findet man als breites Singulett bei $\delta=7,25$ ppm. Das vorliegende Spektrum erlaubt keine Entscheidung darüber, ob 46j in cis- oder trans-Form vorliegt. Der aufgezeigte Reaktionsweg ermöglicht die Darstellung α,β -ungesättigter Aldehydhydrazone aus den um ein Kohlenstoffatom kürzeren Carbonsäuren. Er ist mit der u.a. von Mulzer^{17,18} eingehend untersuchten Olefinsynthese aus Carbonsäuren und Aldehyden vergleichbar; allerdings wird zusätzlich noch eine funktionelle Gruppe eingeführt, die zu vielseitigen Folgereaktionen fähig sein sollte.

α,β -ungesättigte Aldehydhydrazone werden u.a. durch Umsetzung von Carbonylverbindungen mit Lithium-Enolaten

von Dimethylhydrazonen dargestellt¹⁹.



Die gezeigte Methode könnte Vorteile bringen, wenn die entsprechende Carbonylverbindung schwer zugänglich bzw. die Ausgangscarbonsäure leicht verfügbar ist. Dies verdeutlicht das Beispiel der Carbonsäure 34h, die durch Diels-Alder-Reaktion synthetisiert wird.



3.4. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit weiteren C2-Reagenzien

Die Einführung von zwei Methingruppen mit endständiger Heterofunktion in ein Carbonsäuredianion und anschließende Decarboxylierung sollte auch mit anderen elektrophilen C2-Reagenzien gelingen. Primär bieten sich Derivate des GMD mit unterschiedlicher Reaktivität an.

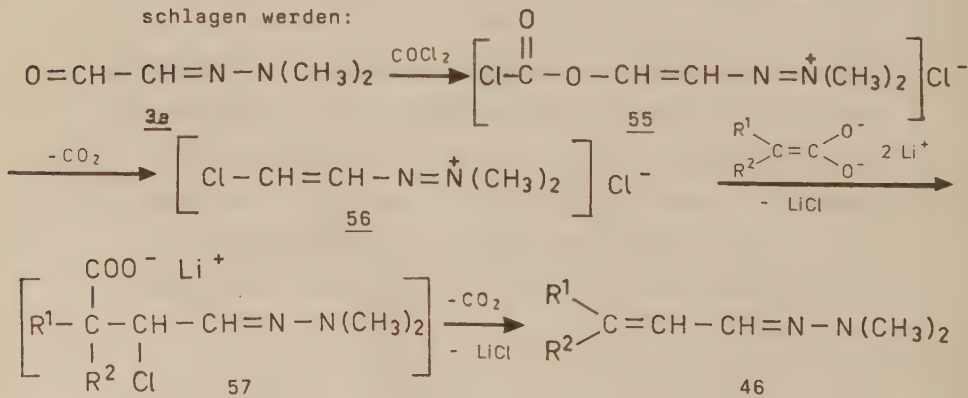
3.4.1. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit GMD-Derivaten

3.4.1.1. Umsetzungen mit dem azavinylogen Vilsmeier- Komplex 55

GMD (3a) enthält, wie vorher dargelegt, das Strukturelement eines azavinylogen Säureamids. Es bildet mit Säurechloriden einen sehr reaktiven Komplex 55, der sich nach Art der Vilsmeier-Reaktion mit elektronenreichen Aromaten umsetzen läßt^{6,9}.

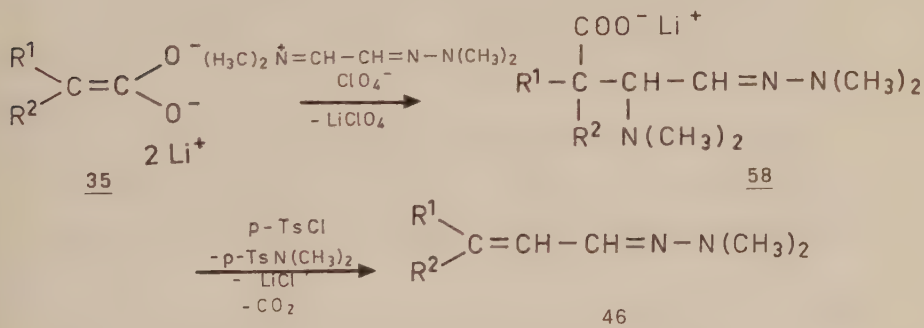
Auch Lösungen von Carbonsäuredianionen reagieren mit dem durch Phosgen aktivierten GMD 55, wie ich am Beispiel der Cyclohexancarbonsäure und der Phenyllessigsäure zeigen konnte. Die α,β -ungesättigten Hydrazone 46 entstanden jedoch in geringerer Ausbeute als durch dehydratisierende Decarboxylierung der β -Hydroxycarbonsäuren.

Folgender Mechanismus kann für diese Reaktion vorgeschlagen werden:



3.4.1.2. Umsetzungen mit dem azavinylogen Amidinium- Salz 20

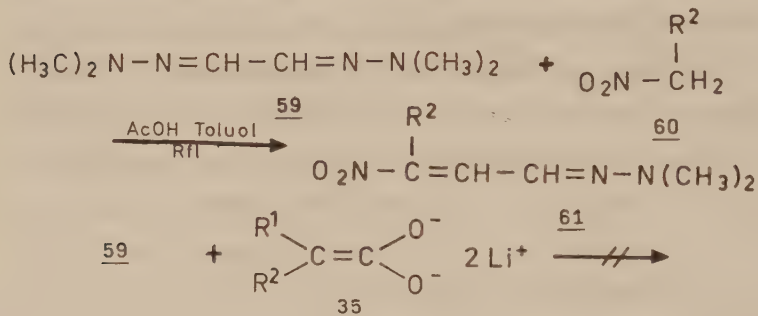
Das azavinyloge Amidiniumsalz 20 läßt sich, wie beschrieben, mit Enolaten von Carbonsäureestern umsetzen. Metallisierte Carbonsäuren sollten als Additionsprodukte β -Dimethylaminocarbonsäuren 58 mit einer Dimethylhydrazonfunktion in γ -Position liefern. Diese Zwischenprodukte wurden nicht isoliert; nach weiterer Umsetzung mit Säurechloriden erhielt ich unter Abspaltung von Kohlendioxid und Tosylamid die α,β -ungesättigten Hydrazone 46.



Die Ausbeuten waren in den überprüften Fällen (Cyclohexancarbonsäure, 2-Phenylpropionsäure) um 10-15 % niedriger als bei Verwendung von GMD.

3.4.1.3. Umsetzungen mit Glyoxal-bis-dimethylhydrazon (59)

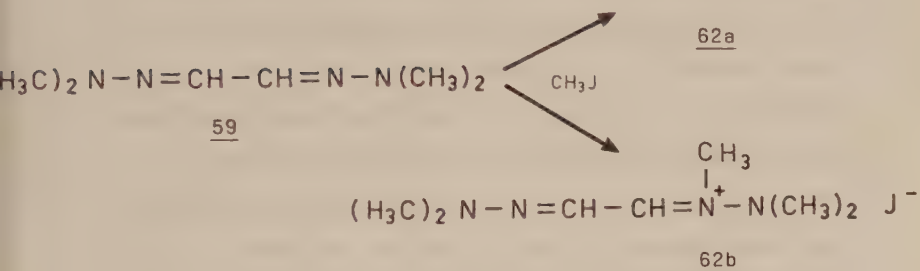
Das Glyoxal-bis-dimethylhydrazon (59) wurde von Riemann mit Nitroaliphaten umgesetzt⁷. Versuche, es auch mit Dianionen von Carbonsäuren zur Reaktion zu bringen, scheiterten auch bei Anwendung drastischer Bedingungen.



Trotz der leichten Zugänglichkeit des Reagenzes ist diese Methode nach meinen bisherigen Ergebnissen nicht brauchbar.

3.4.1.4. Umsetzungen mit dem Glyoxal-bis-dimethylhydrazon-Methojodid 62

Methylierung des Glyoxal-bis-dimethylhydrazons (59) am Azomethinstickstoff sollte ein reaktiveres Elektrophil liefern. Nach Umsetzung von 59 mit Methyljodid erhielt ich in hoher Ausbeute ein Salz, für das zwei Strukturen denkbar sind.



Aufschluß darüber, welche Verbindung vorliegt, gibt das 1H -NMR-Spektrum. Die Methinprotonen liefern je ein Dublett bei $\delta=8,5$ und $\delta=6,85$ ppm. Das Singulett bei $\delta=3,45$ ppm muß nach seiner chemischen Verschiebung und entsprechend der Integration des Signals drei Methylgruppen am quartären Stickstoff zugeordnet werden. Für die Protonen der Dimethylhydrazonfunktion findet man ein Singulett bei $\delta=3,25$ ppm.

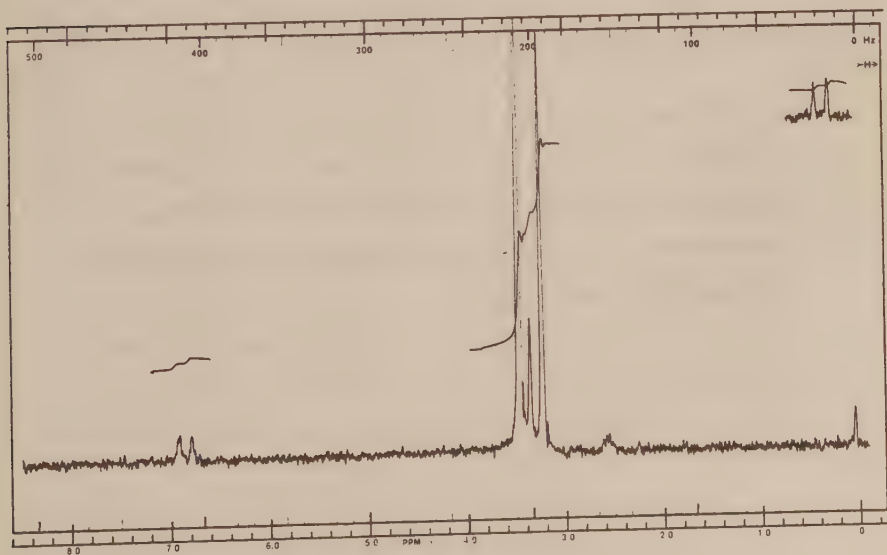
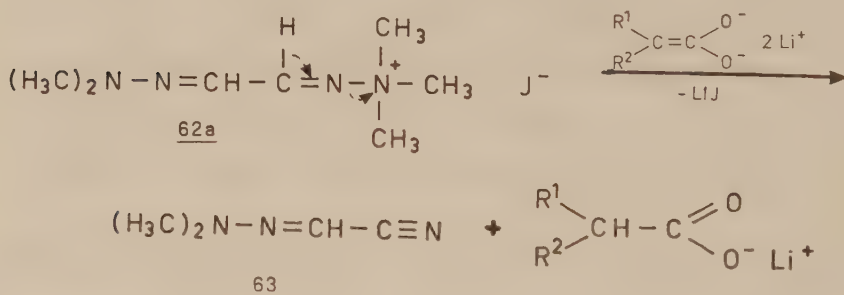


Abb. 8: 1H -NMR-Spektrum von 62a in $DMSO-d_6$

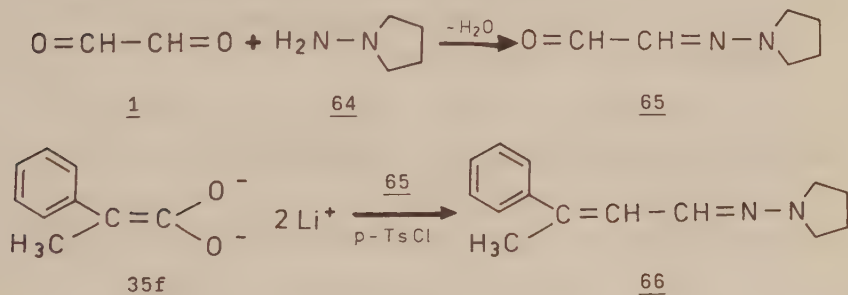
Aus diesem NMR-Spektrum kann man ableiten, daß das methylierte Produkt 62a vorliegt. Dieses Ergebnis ist nicht erstaunlich, da bekanntlich Aldehydhydrazone mit Methyljodid quaternisiert werden. Andererseits könnte die zweite Hydrazonfunktion in 59 ein am Azomethin-Stickstoff methyliertes Produkt 62b stabilisieren. Nach Umsetzung von 62a mit Dianionen von Carbonsäuren erhielt ich das Nitril 63 in guter Ausbeute. Offenbar wird das quaternäre Salz 62a durch die metallierte Säure deprotoniert und damit die Aminabspaltung ermöglicht.



Das Hydrazononitril 63 stellte ich in besserer Ausbeute durch Einwirkung von Lithium-Amid auf das Methojodid 62a her; die Reaktion von Basen mit N-Trimethylhydrazonium-Verbindungen ist eine bekannte Möglichkeit zur Nitrilsynthese¹⁹.

3.4.2. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit
2-Oxo-ethyliden-N-aminopyrrolidin (65)

Aus Glyoxal und N-Aminopyrrolidin läßt sich ein Glyoxalmonohydrazon 65 darstellen, das aufgrund der starken Basizität des Pyrrolidin-Stickstoffs abgeschwächte Carbonylaktivität zeigen sollte. Bei Reaktionen mit Dianionen von Carbonsäuren wird daher die Anlagerung an die Aldehydfunktion möglicherweise erschwert, jedoch sollte der Pyrrolidin-Stickstoff als starker Elektronendonator die Ablösung der Hydroxylgruppe begünstigen und dadurch auch die Decarboxylierung erleichtern.

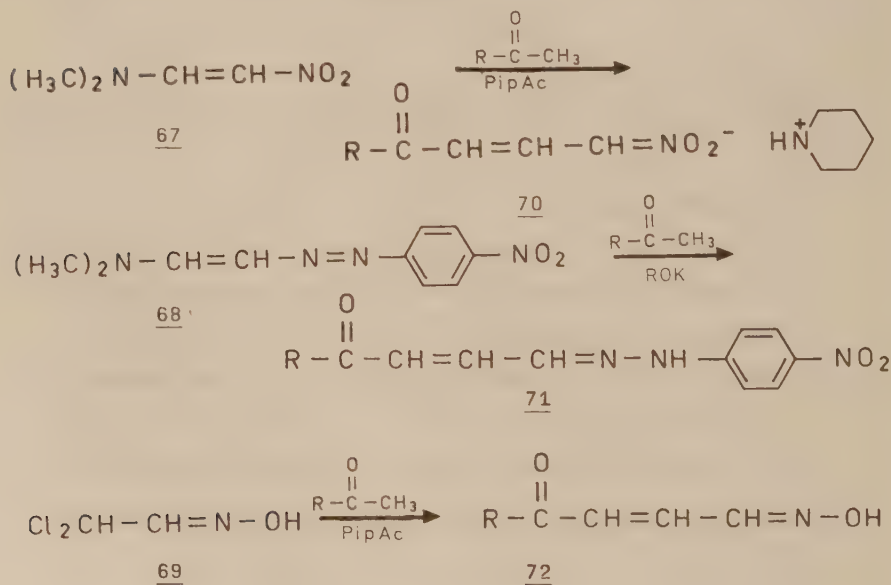


Die Reaktion mit dem Dianion der 2-Phenylpropionsäure 35f führte zur Bildung des ungesättigten Hydrazons 66, allerdings war die Ausbeute an 66 etwas niedriger als im vergleichbaren Fall mit GMD. Als vorteilhaft könnte sich jedoch erweisen, daß das entstehende Hydrazon 66 kristallin anfällt. Substanzen, die als Dimethylhydra-

zone niedrige Siedepunkte haben, sollten sich als kristalline N-Pyrrolidino-Verbindungen leichter reinigen lassen. Zunächst sind hierfür noch weitere Versuche mit einer größeren Zahl von Carbonsäuren notwendig.

3.4.3. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit weiteren C2-Reagenzien mit endständiger geschützter Aldehydfunktion

Zur Verlängerung von CH-aciden Molekülen um zwei Methin-
gruppen mit endständiger Heterofunktion wurden im Arbeits-
kreis Severin u.a. Nitroenamine⁷, Azoenamine²⁰ und Di-
chloracetaldoxim²¹ verwendet.



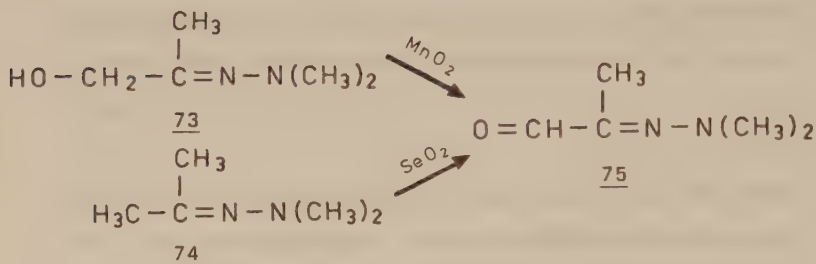
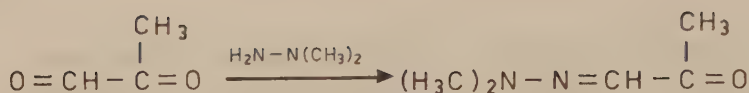
In Vorversuchen wurden die obigen Reagenzien mit Dianionen von Carbonsäuren umgesetzt. Dabei zeigte sich, daß zahlreiche Nebenprodukte entstanden, die zu Schwierigkeiten bei der Auftrennung der Reaktionsansätze führten oder die Edukte aufgrund schlechter Löslichkeit kaum reagierten.

Nach den bisherigen Ergebnissen erscheint es daher nicht sinnvoll, diese Reagenzien zur Umsetzung mit metallierten Carbonsäuren zu verwenden.

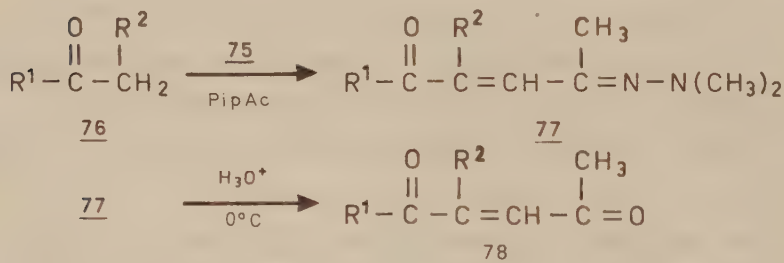
3.4.4. Umsetzung von Carbonsäuredianionen mit 2-(Dimethylhydrazono)propanal (75)

Wie vorher gezeigt, reagiert das Glyoxalderivat GMD glatt mit Carbonsäuredianionen. Auf diese Weise läßt sich eine geschützte Aldehydfunktion einführen. Es lag nahe zu prüfen, ob auch C-methylierte Derivate des GMD zur Reaktion mit metallierten Carbonsäuren fähig sind.

Das 2-(Dimethylhydrazono)propanal (75) kann nicht direkt aus Methylglyoxal und N,N-Dimethylhydrazin hergestellt werden, da bevorzugt die Aldehydfunktion angegriffen wird. Die von Mayring beschriebene Synthese beruht auf der Oxidation von Dimethylhydrazonen des Acetons bzw. Hydroxyacetons⁹.

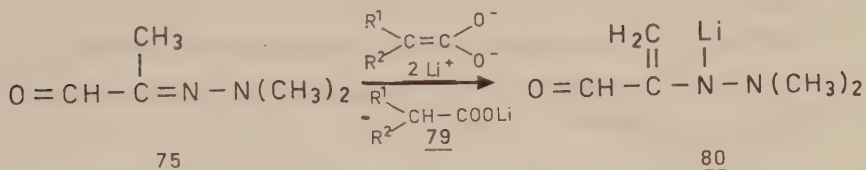


Weitere Untersuchungen zeigten, daß nach Umsetzung von 75 mit Ketonen und nachfolgender Hydrolyse 1,4-Diketone 78 zugänglich sind⁹. Als vorteilhaft erweist sich hier die leichte Spaltbarkeit der Hydrazonfunktion, die bereits durch verdünnte Säuren bei 0°C hydrolysiert wird.

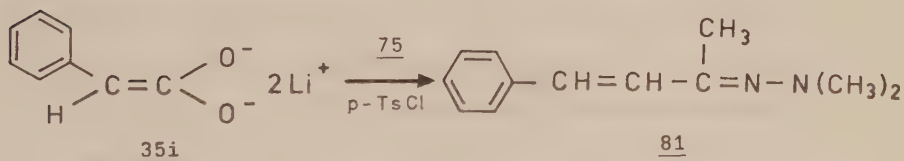


Allerdings ist die Methylgruppe in 75 CH-acide, das Molekül also basenlabil. Versuche, 75 mit metallierten Carbonsäuren umzusetzen, zeigten, daß besonders schonende Bedingungen einzuhalten sind. Führt man die Addition des Aldehyds an das Carbonsäureedianion bei Tempe-

raturen über -20°C durch, scheint Protonabstraktion von der Methylgruppe in 75 einzutreten. Ich erhielt in diesem Fall nur das Mono-Lithium-Salz der Carbonsäure zurück, Kondensationsprodukte, die durch Aldolkondensation aus 75 gebildet werden könnten, waren nicht zu isolieren.



Daher setzte ich die Dianionen von Cyclohexancarbonsäure 35a und Phenyllessigsäure 35i bei -60°C mit 75 um. Die Reaktion mit 35i führte zur Bildung des erwarteten Hydrazons 81, während aus 35a kein analoges Produkt hergestellt werden konnte. Im letzten Fall trat wieder Reprotonierung der metallierten Säure ein.



Die Struktur von 81 ist durch Spektren und Elementaranalyse bewiesen.

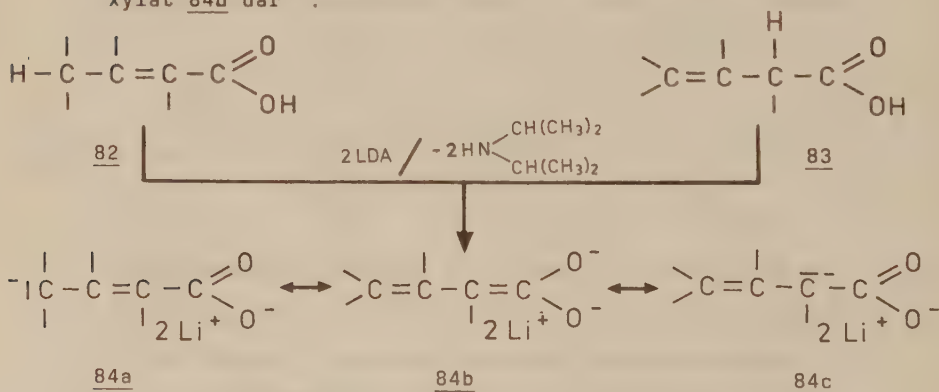
Da auf dem gezeigten Weg nach Hydrolyse ungesättigte Ketone zugänglich sein sollten, ist eine Ausweitung auf andere Carbonsäuren von Interesse.

4. Reaktionen von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren mit GMD

4.1. Darstellung und Reaktionen von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren

Wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, lassen sich auch aus ungesättigten Carbonsäuren stabile Dianionen bilden^{10,22,23}.

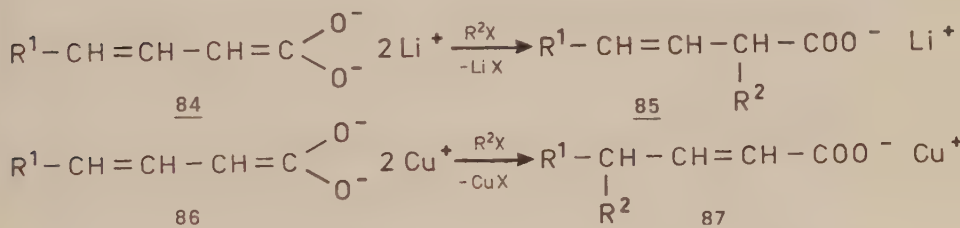
Die doppelte Deprotonierung einer 2- oder 3-Alkencarbonsäure liefert ein Allylanion, bei dem aufgrund der delokalisierten negativen Ladung das α - oder γ -C-Atom das nukleophile Zentrum darstellen kann. Die wichtigste mesomere Grenzstruktur stellt sicher das En-aci-carboxylat 84b dar²⁴.



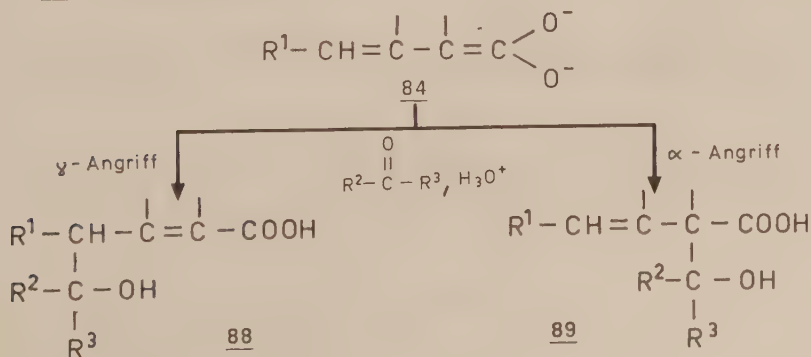
Ein elektrophiler Angriff könnte demnach zur Bildung von Positionsisomeren führen. In der Mehrzahl der beschrie-

benen Fälle erfolgt jedoch Reprotonierung oder Alkylierung eindeutig am α -Kohlenstoff.

Um auch γ -Alkylierung selektiv durchführen zu können, ist es nötig, ein anderes Gegenion einzusetzen. Der Zusatz von Kupfer(I)-salzen hat einen deutlichen Effekt auf die Regioselektivität der Alkylierung: das Elektrophil greift überwiegend in γ -Position an²³.

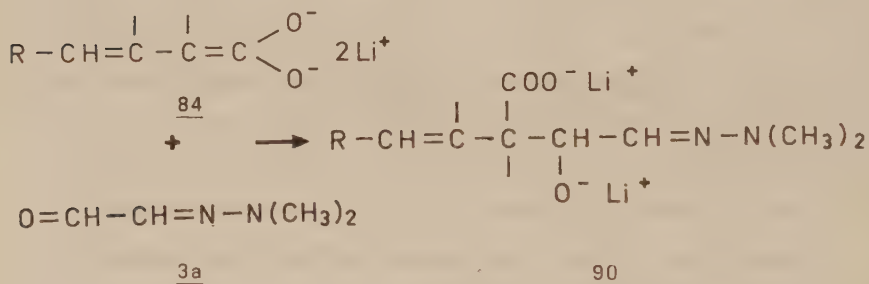


Bei der Reaktion von Dienolaten ungesättigter Carbonsäuren mit Carbonylverbindungen ist die Bildung von Positionsisomeren theoretisch ebenfalls möglich. Es wird beobachtet, daß mit Zunahme des ionischen Charakters der Metall-Dianion-Bindung bevorzugt γ -Angriff erfolgt. Di-Kalium-Salze führen daher zu γ -Addukten 88, während mit Bis-Lithium-Salzen überwiegend α -Addukte 89 zu erwarten sind²⁵.

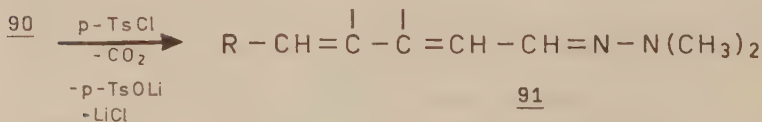


4.2. Umsetzung von Dianionen ungesättigter Carbonsäuren mit GMD

Carbanionen ungesättigter Carbonsäuren sollten sich auch mit GMD (3a) als Aldehydkomponente umsetzen lassen. Man erwartet bei Bis-Lithium-Salzen die Bildung von β -Hydroxycarbonsäuresalzen 90, da in diesem Fall kein Angriff in γ -Position erfolgen sollte.

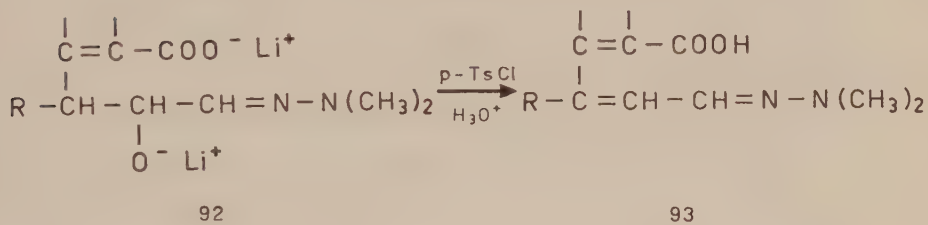


Analog zu den Ergebnissen, die mit gesättigten Carbonsäuren erzielt wurden, ist auch hier mit dehydratisierender Decarboxylierung zu rechnen. Es sollte sich daher nach Behandlung von 90 mit Säurechloriden ein Dienhydrazon 91 bilden.

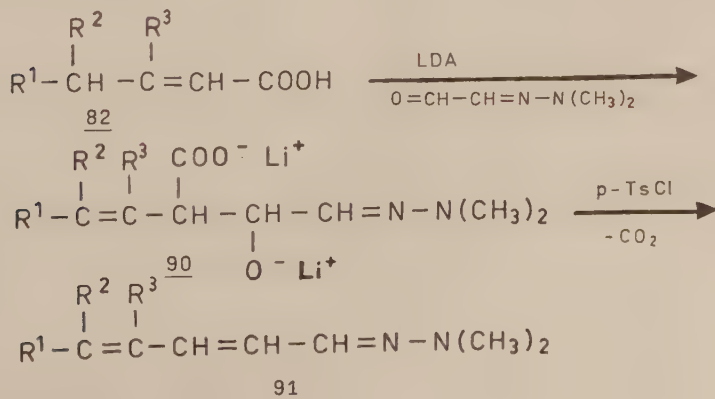


Bei einem Angriff von GMD in γ -Position würde wahr-

scheinlich als Endprodukt eine verzweigte, ungesättigte Carbonsäure 93 entstehen. Mit Kohlendioxid-Abspaltung kann unter vergleichbaren Bedingungen nicht gerechnet werden.



Tatsächlich erfolgt die Anlagerung des Elektrophils eindeutig am α -C-Atom der Carbonsäure, wie ich durch Umsetzung verschiedener ungesättigter Säuren zeigen konnte. Die auf die in Kap. 3.3. beschriebene Weise metallierten Carbonsäuren brachte ich mit GMD bei tiefen Temperaturen zur Reaktion und konnte nach Tosylierung der als Zwischenprodukte gebildeten β -Hydroxycarbonsäure-Anionen 90 die mehrfach ungesättigten Dimethylhydrazone 91 isolieren. Eine Übersicht gibt Tabelle 5 (Seite 56).

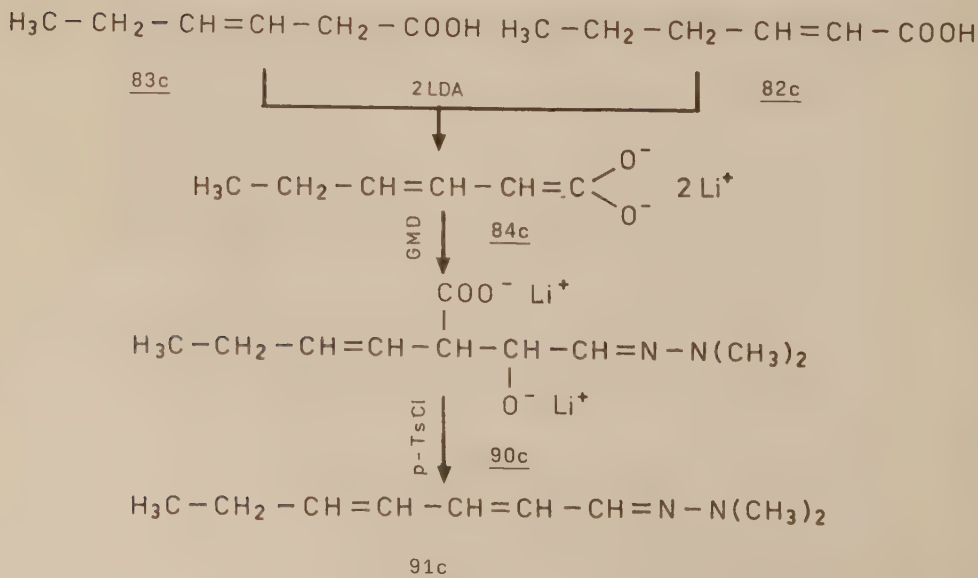


<u>91</u>	R^1	R^2	R^3
<u>a</u>	-H	-H	-H
<u>b</u>	-H	-C ₆ H ₅	-H
<u>c</u>	-H	-C ₂ H ₅	-H
<u>d</u>	-H	-CH=CH ₂	-H
<u>e</u>	-(CH ₂) ₅ -		-H
<u>f</u>	-H	-(CH ₂) ₄ -	

Tab. 5: Ungesättigte Dimethylhydrazone 91

Alle Produkte 91 sind durch Spektren und Elementaranalysen eindeutig charakterisiert.

Die Umsetzung der isomeren 2- bzw. 3-Hexencarbonsäure mit GMD lieferte das gleiche ungesättigte Hydrazon 91c.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 91c erkennt man die C-Methylgruppe als linienverbreitertes Triplet bei $\delta=0,85$ bis $\delta=1,4$ ppm. Die Protonen der Methylengruppe erscheinen als Multipllett von $\delta=1,85$ - $2,5$ ppm. Für die Dimethylhydrazongruppe findet man zwei kaum getrennte Singulettts bei $\delta=2,88$ und $2,92$ ppm. Diese Signale lassen den Schluß zu, daß 91c als Gemisch zweier Isomere vorliegt. Die vier Methinprotonen ergeben ein Multipllett von $\delta=5,3$ - $6,75$ ppm. Für das Methinproton an der Hydrazonfunktion erkennt man zwei Dublettts bei $\delta=7,4$ und $7,2$ ppm. Aus der Integration beider Signale kann man auf ein Vorliegen der Isomeren im Verhältnis 1:5 schließen.

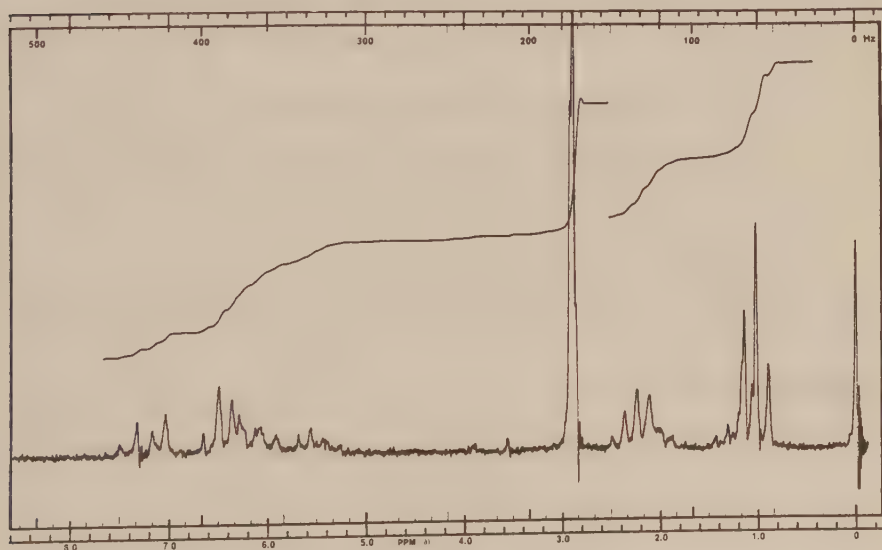
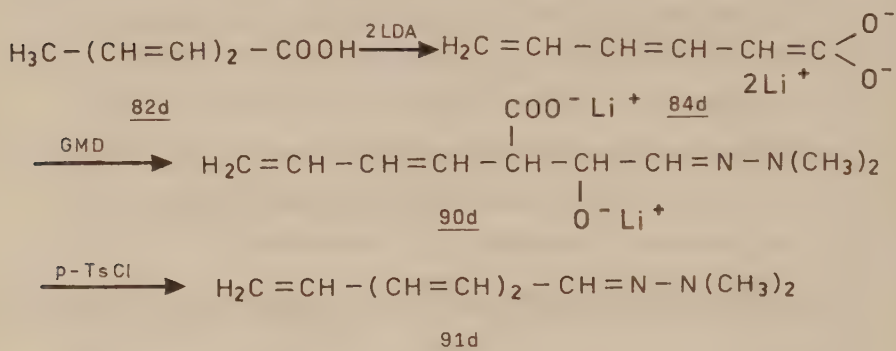
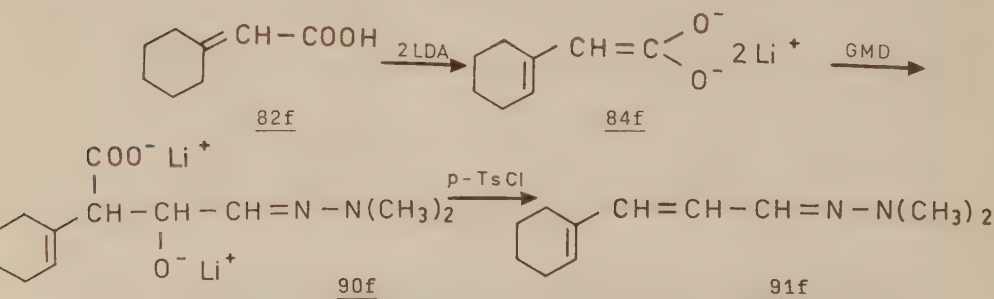


Abb. 9: ^1H -NMR-Spektrum von 91c in CDCl_3

Die Umsetzung von Sorbinsäure 82d mit GMD zum dreifach ungesättigten Dimethylhydrazon 91d zeigt, daß die Bildung eines stabilen Dianions über eine weitere Doppelbindung hinweg möglich ist. 91d isolierte ich nach Trennung des Reaktionsansatzes mittels präparativer Schichtchromatographie in 54 % Ausbeute.



Bei der Umsetzung der Cyclohexylidenessigsäure 82f muß die Deprotonierung im Ring erfolgen, das entstehende Dimethylhydrazon trägt einen Cyclohexen-Substituenten.



Im ^1H -NMR-Spektrum von 91f erscheinen für die Methylenprotonen des Rings zwei Multipletts von $\delta=1,4-1,9$ ppm und von $\delta=1,9-2,4$ ppm. Die Dimethylhydrazongruppe liefert ein Singulett bei $\delta=2,85$ ppm. Das zentrierte Multiplett von $\delta=5,75-5,95$ ppm ist dem Methinproton im Ring zuzuordnen. Die beiden übrigen olefinischen Protonen erkennt man als Multiplett von $\delta=6,25-6,45$ ppm. Für das Methinproton an der Dimethylhydrazongruppe findet man ein Multiplett von $\delta=7,0-7,2$ ppm.

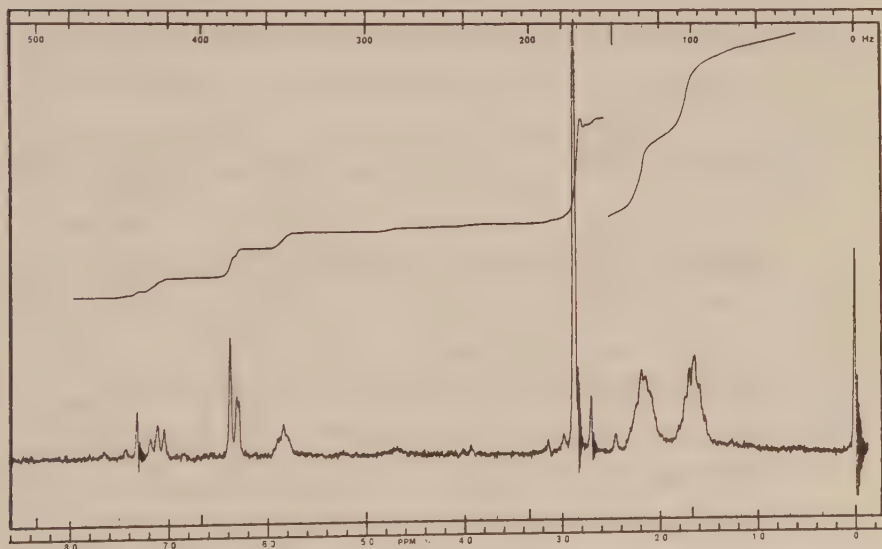
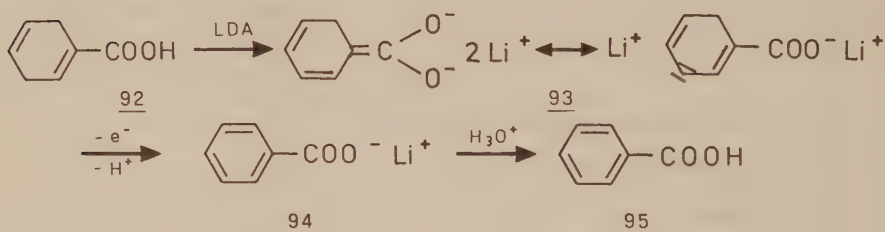


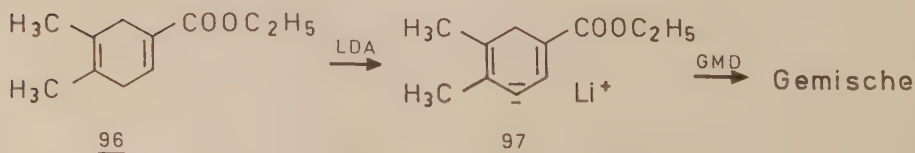
Abb. 10: ^1H -NMR-Spektrum von 91f in CDCl_3

4.3. Versuche zur Umsetzung von GMD mit Carbonsäuren und -estern mit Cyclohexadienstruktur

Es erschien interessant zu prüfen, ob sich auch Carbonsäuren mit Cyclohexadienstruktur nach Metallierung mit GMD umsetzen lassen. Mit Lithiumdiisopropylamid bildete sich aus 3,6-Dihydrobenzoesäure (92) das entsprechende Dianion. Dieses unterlag aber bereits bei tiefen Temperaturen trotz Arbeiten unter Stickstoff-Atmosphäre der Oxidation zur aromatischen Carbonsäure. Nach Zugabe von GMD konnte ich nur Ausgangsmaterial und Benzoesäure (95) isolieren.



Als Alternative wird von Boeckmann die Umsetzung des entsprechenden Esters vorgeschlagen²⁶. Ich überprüfte diese Möglichkeit am Beispiel von 96 und fand, daß nach Deprotonierung und Reaktion mit GMD schon bei tiefen Temperaturen eine Palette von Produkten entstand, sodaß eine Aufarbeitung nicht sinnvoll erschien.

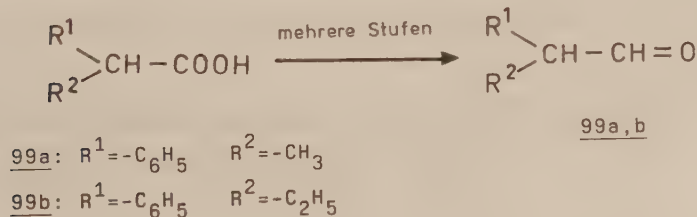


Nach dem derzeitigen Stand der Untersuchungen können diese speziellen Säuren und Ester noch nicht in die beschriebene Reaktion einbezogen werden.

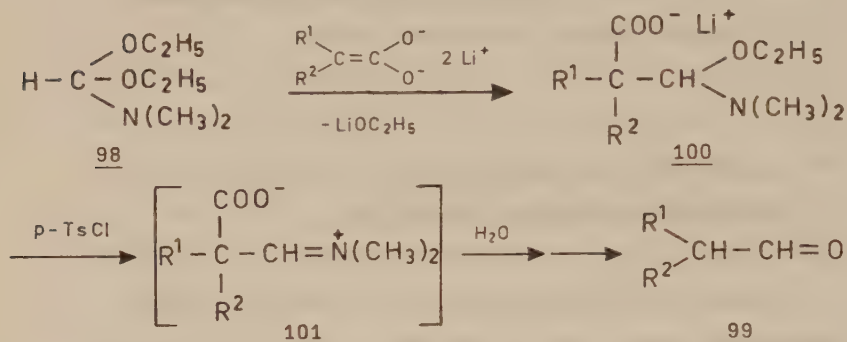
5. Umsetzung von metallierten Carbonsäuren mit Dimethylformamiddiethylacetal (98)

Die Umsetzung von metallierten Carbonsäuren mit GMD stellt einen nukleophilen Angriff an die Aldehydfunktion dar. Schließt man in die mechanistische Betrachtung die azavinyloge Säureamidstruktur des GMD ein, erfolgt die Addition an der Carbonylfunktion eines Amids. Diese ist normalerweise durch den Elektronendruck des Stickstoffs weniger elektrophil.

Es stellte sich die Frage, wie Bis-Lithium-Salze von Carbonsäuren mit Dimethylformamidacetalen reagieren würden. Ich setzte die Dianionen von 2-Phenylpropionsäure und 2-Phenylbuttersäure mit Dimethylformamiddiethylacetal (98) um und erhielt nach Tosylierung und Hydrolyse die entsprechenden Aldehyde 99a und 99b in Ausbeuten von ca. 65 %.



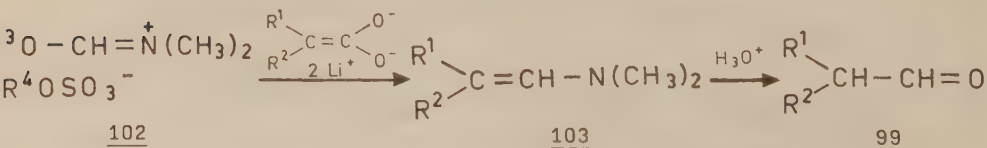
Für den Reaktionsverlauf kann folgender Mechanismus vorgeschlagen werden:



Die gezeigte Methode ermöglicht eine decarboxylierende Formylierung, d.h. eine Carbonsäure- wird durch eine Aldehydfunktion im Eintopfverfahren ausgetauscht.

Zur Umwandlung einer Carbonsäure in den entsprechenden Aldehyd ist in der Naturstoffsynthese das Verfahren verbreitet, zuerst die Carbonsäure mit komplexen Hydriden zu reduzieren und den entstehenden Alkohol, z.B. mit Jones-Reagenz, zu oxidieren. Die hier vorgestellte Synthese stellt hierfür u.U. eine Alternative dar.

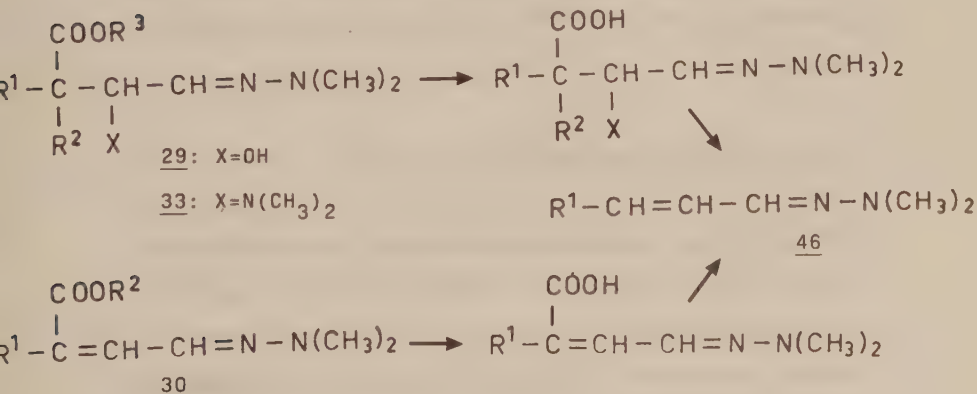
Ähnliche Reaktionen wurden während meiner Untersuchungen vom Arbeitskreis Knorr publiziert²⁷. Man verwendet dort Formiminiumreagenzien zur Darstellung von Enaminen, die zu Aldehyden hydrolysiert werden können.



Auf eine weitere eingehende Untersuchung der Anwendungsbreite der Umsetzung von Dimethylformamidacetal mit metallierten Carbonsäuren wurde nach Erscheinen dieser Publikation verzichtet.

6. Verseifung und Decarboxylierung der Dimethylhydrazonoester 29,30,33

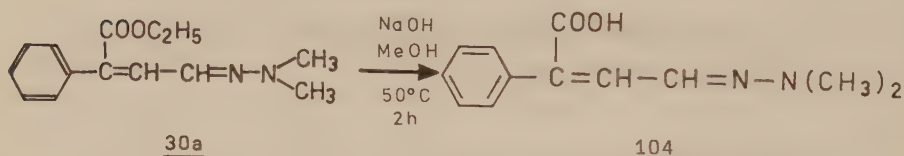
Carbonsäureester lassen sich, wie in Kap.2. gezeigt, glatt zu den entsprechenden β -Hydroxy- bzw. α,β -ungesättigten oder β -Dimethylamino-dimethylhydrazonoestern 29,30,33 umsetzen. Zur Darstellung der ungesättigten Hydrazone 46 sollte der Versuch unternommen werden, diese Produkte zu verseifen und zu decarboxylieren.



Eingehende Untersuchungen führte ich an den Verbindungen 29a,b,c sowie 30a und 33a,c durch.

6.1. Esterhydrolyse von 30a

Die Verseifung der Esterfunktion von 30a wurde durch Erhitzen mit methanolischer Natronlauge auf 50°C während zwei Stunden durchgeführt. Die entstehende Carbonsäure 104 fällt kristallin an.



Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 104 erkennt man ein Singulett bei $\delta=3,0$ ppm für die Dimethylhydrazongruppe. Die beiden Methinprotonen ergeben zwei Dubletts bei $\delta=6,8$ und $7,75$ ppm. Der Phenylrest liefert ein Singulett bei $\delta=7,35$ ppm. Das breite Singulett bei $\delta=10,5$ ppm, das nach D_2O -Austausch verschwindet, ist dem aciden Proton zuzuordnen.

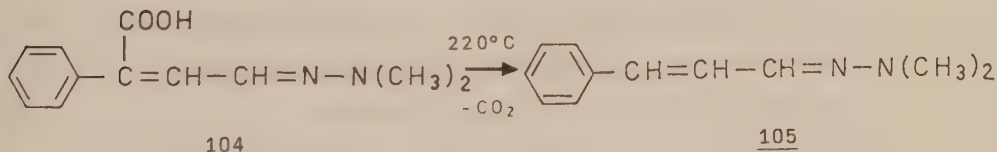
6.2. Decarboxylierung von 104

Zur Decarboxylierung von Carbonsäuren zu den entsprechenden Kohlenwasserstoffen stehen verschiedene Methoden zur Verfügung²⁸.

Labile Carbonsäuren spalten z.T. bereits bei Temperaturen von 140-160°C Kohlendioxid ab. Die vorliegende Säure 104 stellt eine α,β -ungesättigte Verbindung dar.

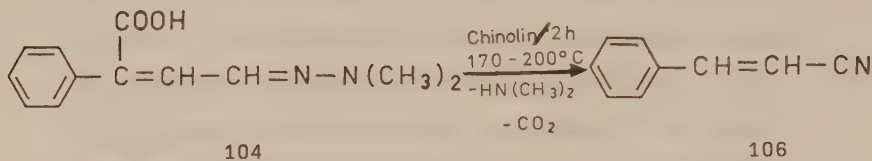
Wie am Beispiel der Zimtsäure gezeigt wurde, lassen sich diese relativ leicht decarboxylieren²⁹. Andererseits liegt in 104 eine geschützte vinyloge α -Ketocarbonsäure vor. α -Ketosäuren sind im Gegensatz zu β -Oxosäuren stabil und neigen bei thermischer Belastung zur Decarbonylierung. Phenylbrenztraubensäure und ihre Hydrazone lassen sich unter drastischen Bedingungen zersetzen³⁰, jedoch ist eine in der Ausbeute ergiebige Decarboxylierung in der Literatur nicht beschrieben.

Im vorliegenden Fall ist trockene Destillation von 104 bei ca. 220°C vonnöten, um die Kohlendioxid-Abspaltung zu erreichen. Es entsteht hierbei eine große Zahl von nicht charakterisierten Nebenprodukten. Die Ausbeute an 105 beträgt maximal 25 %.



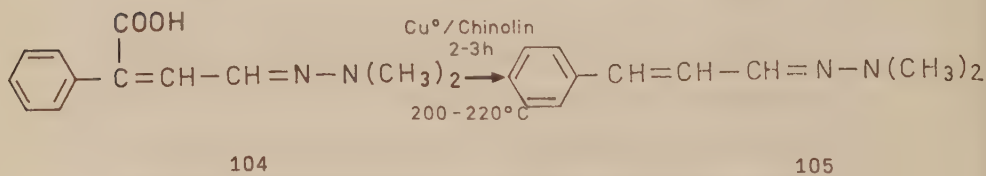
Hohe Reaktionstemperaturen fördern die Bildung von Zersetzungsprodukten, sowohl aus dem Edukt wie dem Produkt. Es ist bekannt, daß sich Decarboxylierungen durch Verwendung von tertiären Basen wie Chinolin oder Pyridin als Medium bei deutlich niedrigeren Temperaturen durchführen lassen. Ich konnte nach Zusatz von Basen eine CO_2 -Entwicklung schon bei Temperaturen zwischen 170 und 200°C beobachten. Allerdings entstand in diesem Fall

nicht das gewünschte Hydrazon 105, sondern als Hauptprodukt in geringer Ausbeute das α,β -ungesättigte Nitril 106.



Offenbar fördert die zugegebene Base durch Protonabstraktion die Bildung des Nitrils. Es ist jedoch nicht kontrollierbar, ob zuerst das Nitril entsteht oder decarboxyliert wird.

Verschiedene Autoren berichten, daß der Zusatz von Kupferpulver, Kupferoxid oder Kupfersulfat die Decarboxylierung deutlich katalysiert²⁸. Beim Erhitzen der Säure 104 in Chinolin im Gegenwart von Kupferpulver erhielt ich das Hydrazon 105 in besserer Ausbeute.

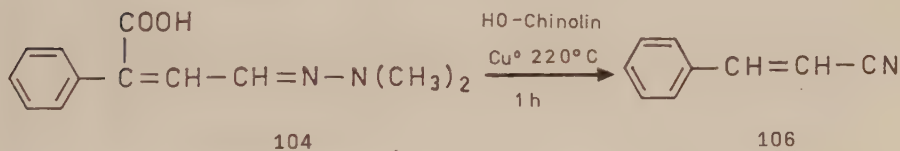


Allerdings wird die Aufarbeitung dadurch erschwert, daß sich das Produkt 105 und die überschüssige Base schwer trennen lassen. Säulenchromatographische Vortrennung an Aluminiumoxid und anschließende fraktionierte Destilla-

tion im Kugelrohrföfen liefern das gereinigte Hydrazon 105 in Ausbeuten bis 62 %.

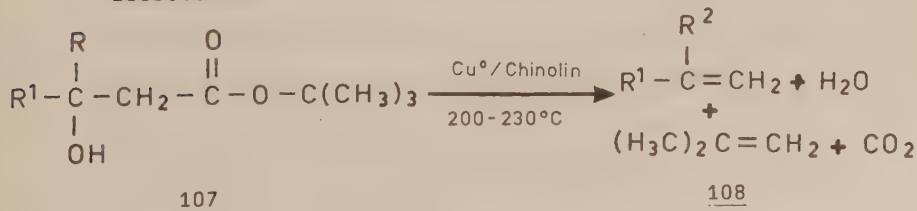
Umsetzungen in 2,4,6-Collidin, 2,6-Lutidin oder Hexamethylphosphorsäuretriamid unter Kupferkatalyse erbrachten schlechtere Ergebnisse, da entweder in geringer Menge das Nitril 106 oder kein Decarboxylierungsprodukt entstand.

Bei Verwendung von 8-Hydroxychinolin erhielt ich in guter Ausbeute das Phenylacrylnitril 106.

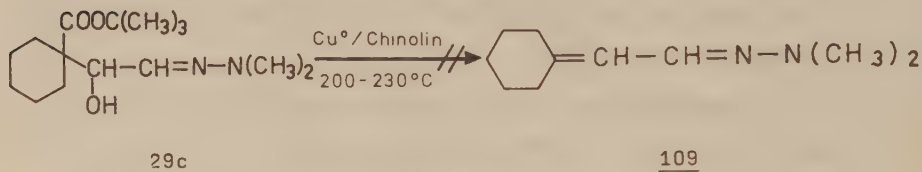


6.3. Decarboxylierung von 29c und 33c unter gleichzeitiger Wasser- bzw. Aminabspaltung

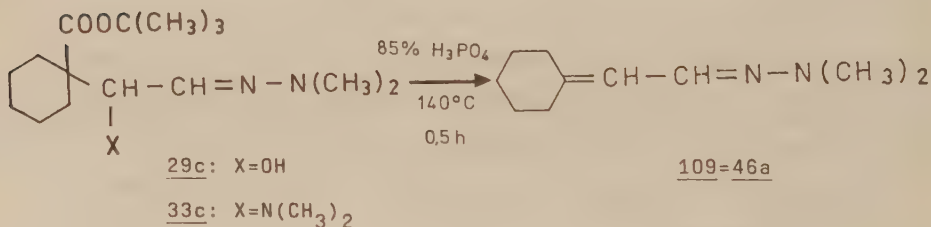
Vilkas und Abraham schlagen vor, t-Butylester von β -Hydroxycarbonsäuren direkt mit Kupferpulver in Chinolin dehydratisierend zu decarboxylieren³¹. Bekanntlich spalten t-Butylester bei thermischer Belastung leicht Isobuten ab.



Analog sollte sich 29c zum ungesättigten Hydrazon umsetzen lassen. Ich stellte jedoch fest, daß unter den angegebenen Bedingungen keine Reaktion eintritt. Bei höheren Temperaturen findet vollständige Zersetzung statt.



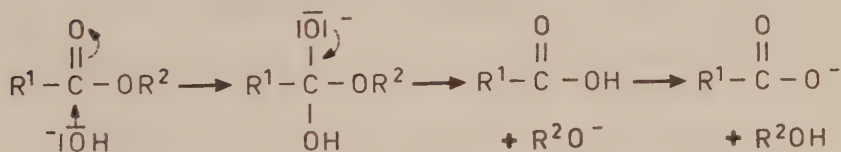
Bessere Ergebnisse erzielte ich mit sauren Katalysatoren. Ich erhitzte 29c unter Zusatz von 85 %iger Phosphorsäure kurz auf 140°C und erhielt das ungesättigte Hydrazon in 35 % Ausbeute. Auch die Aminoverbindung 33c liefert bei saurer Zersetzung das Produkt 109 in etwa gleicher Menge.



Da die Ausbeuten, die durch Decarboxylierung erreicht wurden, nicht befriedigend waren, erschien es sinnvoll, den Ester zuerst zu verseifen und anschließend die Decarboxylierung durchzuführen.

6.4. Hydrolyse und Decarboxylierung von 29a,b und 33a in zwei Stufen

Zur Esterspaltung stehen prinzipiell zwei Reaktionswege offen. Der nukleophile Angriff kann an der Carbonylfunktion erfolgen; dies führt zur C,O-Spaltung unter Alkoholat-Austritt. Diesem Mechanismus unterliegt die Verseifung von Estern mit alkoholischem Alkalihydroxid.



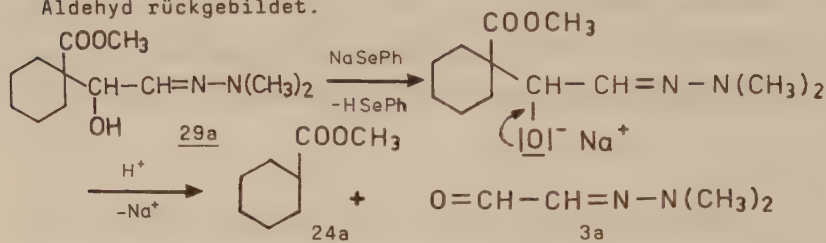
In neueren Veröffentlichungen wird häufiger von O-Alkylspaltungen berichtet, die durch nukleophilen Austausch der Alkylgruppe zustande kommen³².



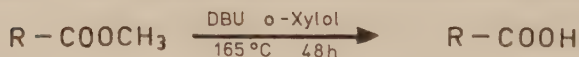
Derartige S_N2-Esterspaltungen werden speziell für sterisch gehinderte Methylester empfohlen. Als nukleophile Reagenzien verwendet man z.B. Lithiumjodid, Kaliumcyanid, n-Alkylmercaptid³², Phenylselenid-Anionen³³, Trimethylsilyljodid³⁴ oder wasserfreies Kalium-t-butylat³⁵.

Die Reaktion von 33a mit Trimethyljodsilan ergab Produktgemische, bei denen eine Aufarbeitung nicht sinn-

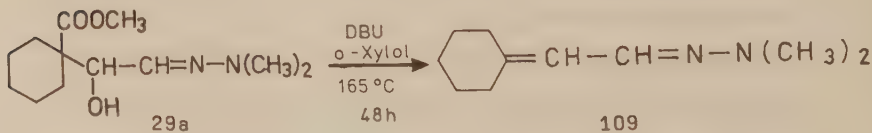
voll erschien. Mit Natrium-phenylselenid, Methylmercaptid und Kalium-t-butylat zeigte sich folgendes Ergebnis: ich erhielt fast quantitativ die Ausgangsprodukte 24a und GMD (3a) zurück. Offenbar wird im Zuge einer Retro-Aldol-Reaktion die Alkoholfunktion deprotoniert und der Aldehyd rückgebildet.



Eine Methylesterspaltung mit 1,5-Diazabicyclo(5.4.0)undecen-5 (DBU) in Xylol beschreiben Parish und Miles³⁶.

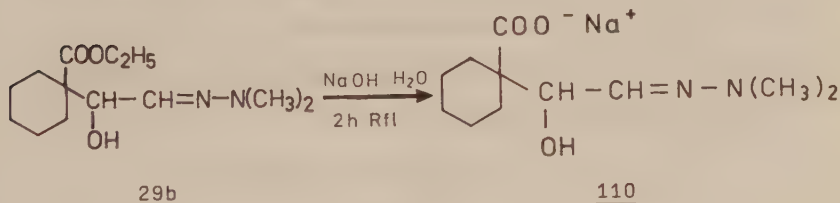


Nach Umsetzung von 29a unter den von Parish und Miles beschriebenen Bedingungen erhielt ich ein Produktgemisch, als dessen Hauptkomponente mit 53 % Ausbeute das ungesättigte Hydrazon 109=46a isoliert werden konnte.

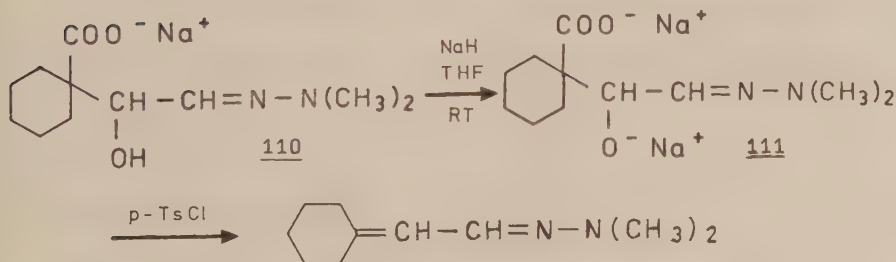


Mit DBU läßt sich also die gewünschte Decarbalkoxylierung durchführen, allerdings sollten die Ausbeuten an ungesättigtem Hydrazon noch verbessert werden.

Schließlich überprüfte ich die Möglichkeit der Verseifung mit alkoholischer Natronlauge. Ich stellte fest, daß auch in diesem Fall Retro-Aldol-Reaktion eintreten kann, besonders leicht bei hoher Alkali-Konzentration. Zweistündiges Erhitzen des Esters 29b in verdünnter wäßriger Natronlauge liefert in sehr guter Ausbeute das Natrium-Salz 110.



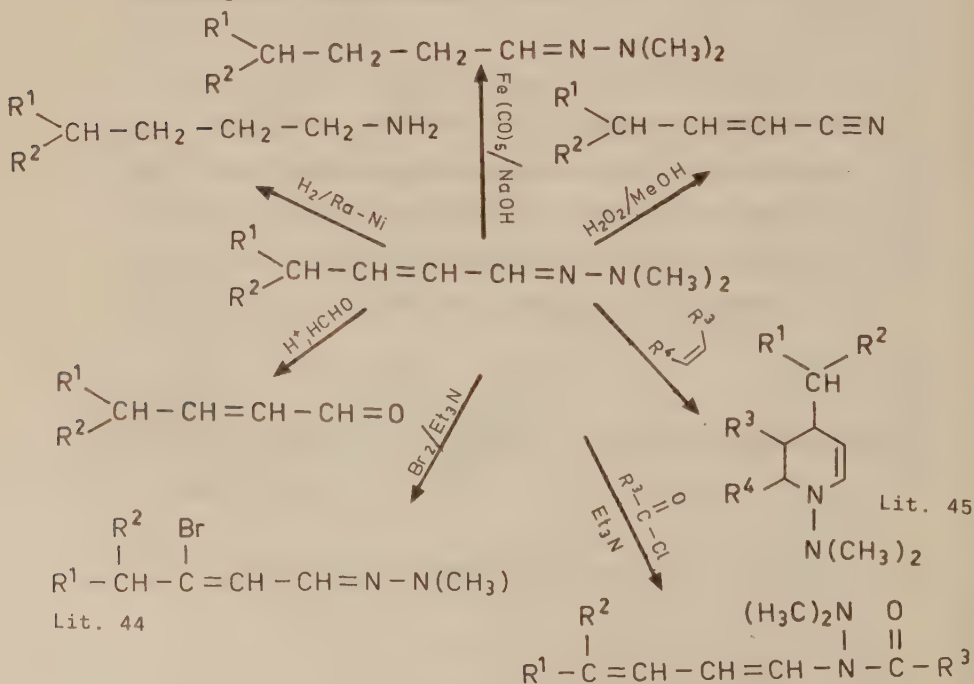
Wie früher beschrieben, läßt sich das Dianion 111 mit p-Tosylchlorid zum ungesättigten Hydrazon 46 umsetzen. Nach Deprotonierung von 110 mit Natriumhydrid und Reaktion mit p-Tosylchlorid erhielt ich das Produkt 109 in 68 % Gesamtausbeute (bezogen auf 29b).



Hiermit steht ein Weg zur Verfügung, auch aus den β -Hydroxy- γ -dimethylhydrazonoestern durch Verseifung und dehydratisierende Decarboxylierung zu ungesättigten Hydrazonen zu gelangen.

7. Reaktionen mit α, β -ungesättigten Dimethylhydrazonen

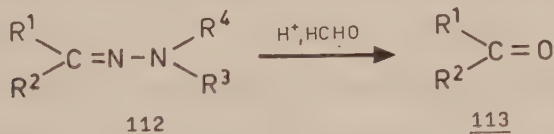
Die in Kap.3. und 6. beschriebenen ungesättigten Dimethylhydrazone stellen interessante Ausgangsprodukte für verschiedene Folgereaktionen dar. Einen Überblick über einige Synthesen mit dieser Substanzklasse gibt das folgende Formelschema.



Formelschema V

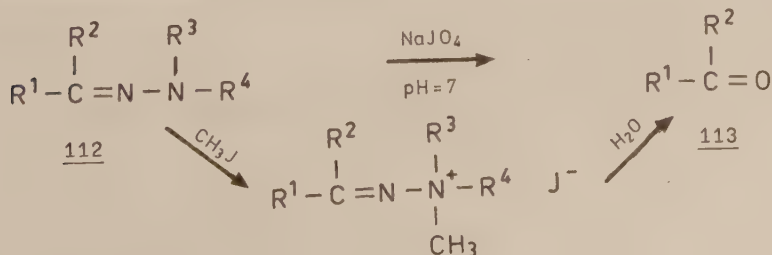
7.1. Hydrolyse der α,β -ungesättigten Dimethylhydrazone

Die Freisetzung von Carbonylverbindungen aus ihren Di-alkylhydrazonen ist mit wäßrigen Mineralsäuren bei pH-Werten < 1 durchführbar. In manchen Fällen ist der Zusatz eines Hydrazinfängers, z.B. Formaldehyd, vonnöten.

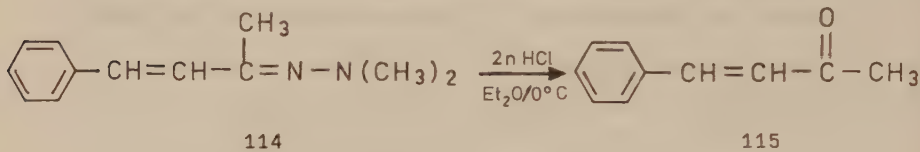


Um derart drastische Methoden zu vermeiden, wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen schonendere Verfahren entwickelt, die auch bei labilen, polyfunktionellen Molekülen angewandt werden können¹⁹.

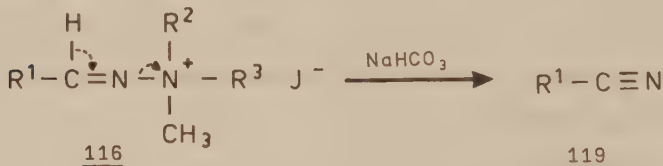
Wenig problematisch ist i.a. die Spaltung von Ketonhydrazonen, von denen manche schon mit verdünnten Säuren unter Eiskühlung quantitativ hydrolysiert werden. Bei säureempfindlichen Substanzen liefert die Umsetzung mit Natriumperjodat im Puffersystem bei pH=7,0 gute Ergebnisse. Auch die Quaternisierung der N-Dimethylamino-Gruppe mit Methyljodid und anschließende Hydrolyse mit Wasser oder Natrium-bicarbonat hat sich als schonende Methode bewährt.



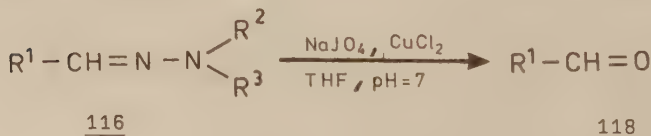
Ich habe das Dimethylhydrazon des Benzylidenacetons 114 =81 mit verdünnter Salzsäure bei 0°C im 2-Phasen-System⁹ umgesetzt. Dabei erhielt ich das Keton 115 bereits nach einigen Minuten in sehr guter Ausbeute.



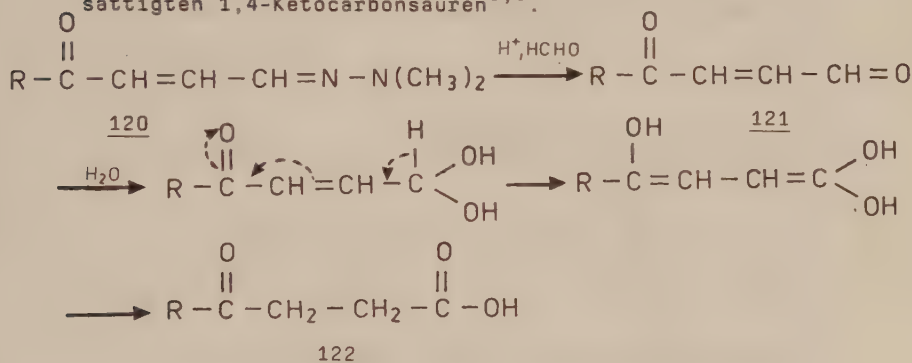
Die Spaltung von Aldehydhydrazonen ist i.a. etwas schwieriger, da neben dem Aldehyd 118 oft in beträchtlichem Maß das entsprechende Nitril 119 gebildet wird. Diese Gefahr besteht bereits bei der Hydrolyse der Methojodide mit Wasser und verstärkt sich mit steigendem pH-Wert, da Basen die Ablösung des C₁-Protons erleichtern.



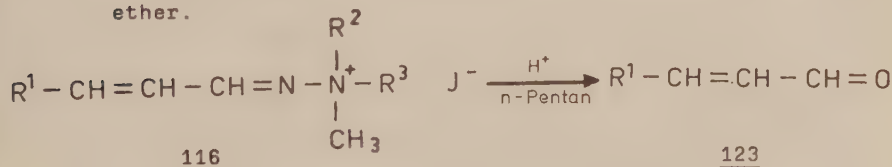
Auch die neutrale Perjodatspaltung wird durch diese Konkurrenzreaktion beeinträchtigt. Nach Corey und Knapp verläuft die Umsetzung von Aldehydhydrazonen mit Natriumperjodat bei pH=7 unter Verwendung von Kupfer(II)-salzen ohne Nitrilbildung³⁷.



Stabilere Moleküle können durchaus mit Salzsäure/Formaldehyd umgesetzt werden. Bei ungesättigten 1,4-Dicarbonylverbindungen beobachteten Poehlmann und Severin allerdings intramolekulare Disproportionierung zu gesättigten 1,4-Ketocarbonsäuren^{3,5}.

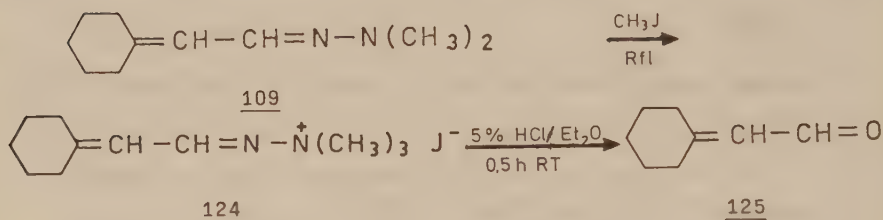


Als schonende Methode, die auch für ungesättigte Hydrazone geeignet ist, hat sich die Hydrolyse der Methojodide mit verdünnter Salzsäure bewährt. Man arbeitet bevorzugt im 2-Phasen-System mit n-Pentan oder Diethylether.

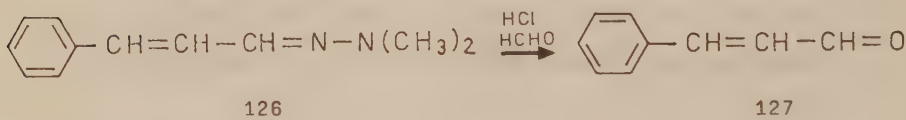


Dieses Verfahren wandte ich an, um die Verbindung 46a=109 zu hydrolysieren, nachdem Versuche mit Natriumperjodat/Kupfer(II)-salz und Salzsäure/Formaldehyd erfolglos geblieben waren⁸.

Das Methojodid 124 wurde durch Erhitzen des Dimethylhydrazons 46a=109 mit Methyljodid im Überschuß hergestellt und ohne Reinigung der Hydrolyse unterworfen. Im 2-Phasen-System Salzsäure/Diethylether erhielt ich nach 30 Minuten den Cyclohexylidenacetaldehyd(125) in guter Ausbeute.



Zimtaldehyddimethylhydrazon (126=46i) konnte ich durch Umsetzung mit konzentrierter Salzsäure und Formaldehyd in Dioxan spalten.

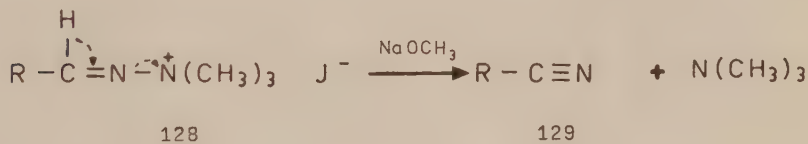


7.2. Darstellung von Nitrilen aus Dimethylhydrazonen

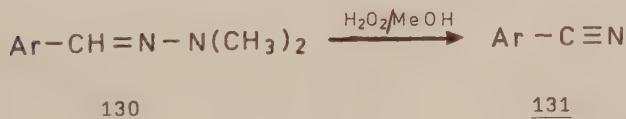
Die Bildung von Nitrilen tritt häufig bei der Hydrolyse von Aldehydhydrazonen als unerwünschte Nebenreaktion auf¹⁹. Allerdings unterscheiden sich die präparativen Methoden zur Darstellung der Nitrile oft nur im Detail

von denen zur Freisetzung der Aldehyde.

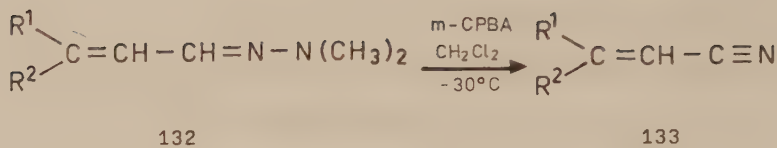
Smith und Walker stellten ein Verfahren zur Nitrilsynthese vor, bei dem die N,N,N-Trimethylhydrazoniumsalze von Aldehyden mit starken Basen behandelt werden. Durch β -Eliminierung gelangt man so in Ausbeuten bis 92 % zu den Nitrilen 129³⁸.

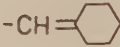


Vom gleichen Arbeitskreis wurde eine Methode entwickelt, die besonders zur Herstellung aromatischer Nitrile geeignet scheint³⁹. Die Dimethylhydrazone 130 werden mit überschüssigem Wasserstoffperoxid in Methanol oxidiert. Auch hier erreicht man Ausbeuten bis 92 %.



Zur Darstellung der Nitrile 133 verwendete ich m-Chlorperbenzoesäure, die bei tiefen Temperaturen mit den ungesättigten Aldehydhydrazonen umgesetzt wurde. Eine als Konkurrenzreaktion vorstellbare Epoxidierung der Doppelbindung konnte ich nicht beobachten. Die ungesättigten Nitrile 133 entstanden unabhängig von der Anzahl der konjugierten Doppelbindungen in Ausbeuten von 76-85 %.



<u>133</u>	R^1	R^2
<u>a</u>	$-C_6H_5$	$-H$
<u>b</u>		$-H$
<u>c</u>	$-CH=$ 	$-H$
<u>d</u>	$-(CH_2)_5-$	

Tab. 6: Ungesättigte Nitrile 133

Die Strukturen der Nitrile 133 sind aufgrund der Spektren und Elementaranalysen gesichert.

Zum Beispiel erkennt man im IR-Spektrum von 133b die Nitrilbande bei 2200 cm^{-1} . Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum liefern die Methylenprotonen ein Multiplett von $\delta = 1,4-2,4\text{ ppm}$. Für die Protonen der exocyclischen Doppelbindung findet man zwei Dubletts bei $\delta = 5,2$ und $7,05\text{ ppm}$. Die Kopplungskonstante von $J=16\text{ Hz}$ zeigt, daß eine trans-

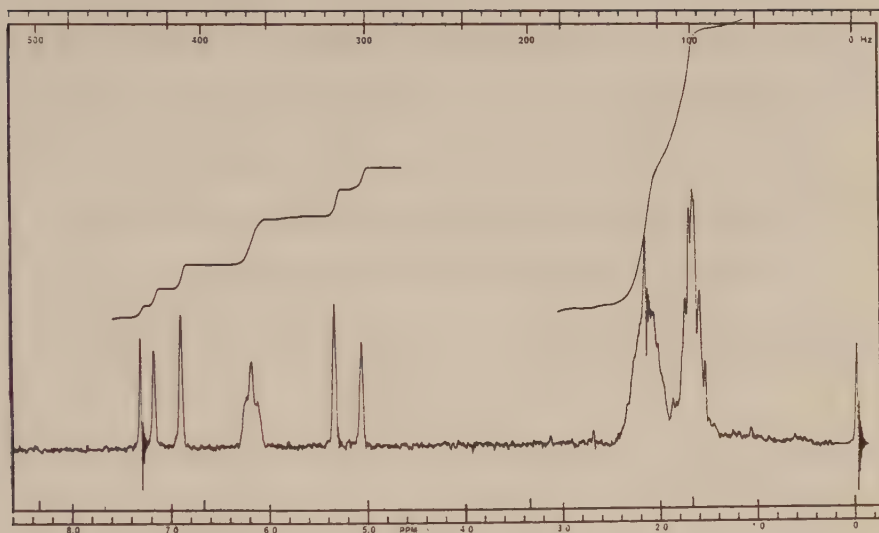
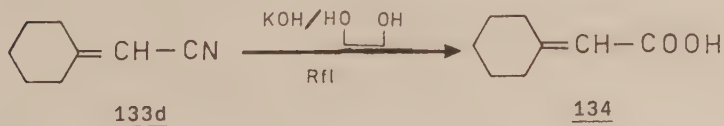


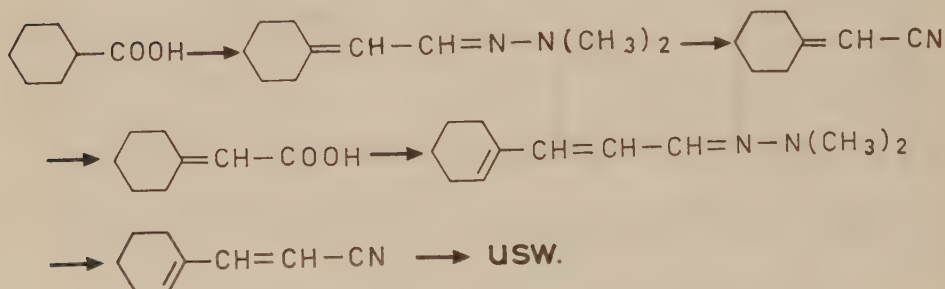
Abb. 11: ^1H -NMR-Spektrum von 133b in CDCl_3

Anordnung vorliegt. Für das Methinproton im Ring erhält man ein zentriertes Multipllett von $\delta = 6,05\text{-}6,3$ ppm.

Nitrile lassen sich bekanntlich mit verschiedenen Methoden zu Carbonsäuren verseifen. Auch aus dem ungesättigten Nitril 133d erhielt ich so die ungesättigte Carbonsäure 134. Allerdings waren dazu relativ drastische Bedingungen nötig.

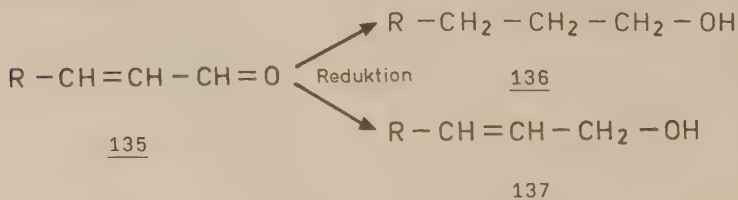


Da sich die Reaktionsfolge Carbonsäure-Dimethylhydrazon-Nitril-Carbonsäure fortsetzen lassen sollte, steht hier eine Methode zur Verfügung, aus Carbonsäuren unter Einschiebung einer Methingruppe die nächsthöheren Homologen darzustellen. Dabei wandert die Doppelbindung in Gegenrichtung zur Kettenverlängerung. Dies sei am Beispiel der Cyclohexancarbonsäure verdeutlicht.



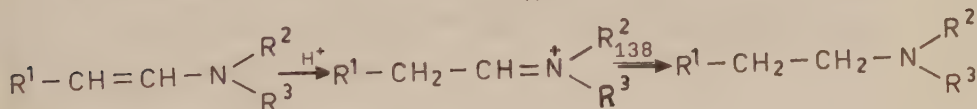
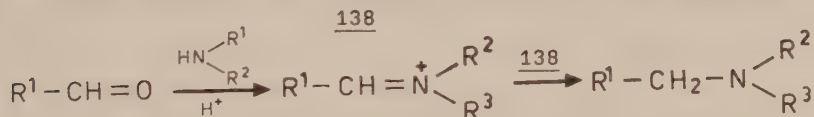
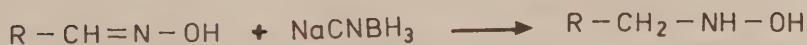
7.3. Reduktion ungesättigter Dimethylhydrazone

Die Reduktion der α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen führt häufig zu Produktgemischen, da sowohl die Carbonylfunktion als auch die Doppelbindung reduziert werden können⁴⁰.

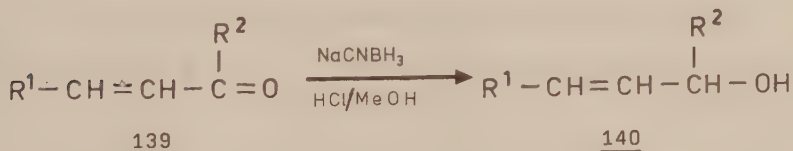


Für die Reduktion von ungesättigten Hydrazonen wurden bisher noch keine speziellen Reagenzien entwickelt. Man greift auf Substanzen zurück, die sich zur Hydrierung von Carbonylverbindungen oder Schiffischen Basen bzw. Enaminen bewährt haben.

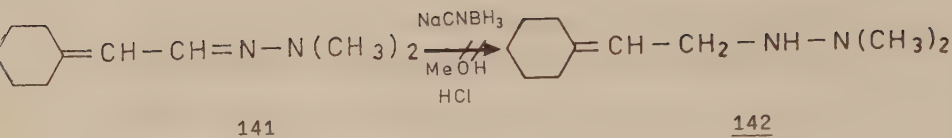
Für die Reduktion einer C,N-Doppelbindung steht als selektives Reagenz das Natriumcyanoborhydrid 138 zur Verfügung⁴¹.



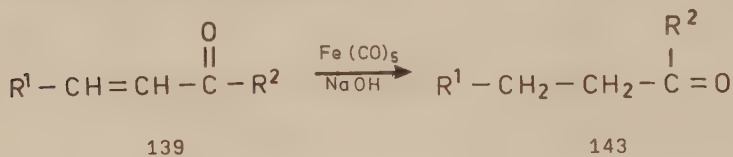
Auch α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen werden von 138 selektiv reduziert⁴².



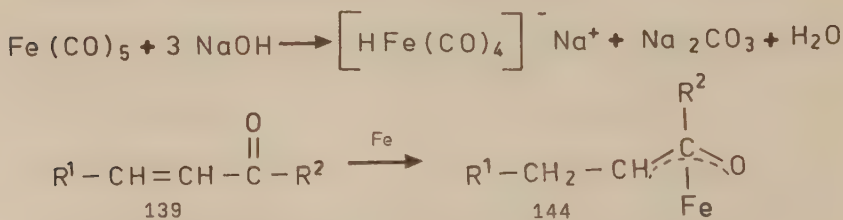
Versuche, 138 zur Reduktion der Schiffischen Base 141 anzuwenden, scheiterten jedoch. Ich konnte bei Tests unter verschiedenen Bedingungen nur unverändertes 141 zurückgewinnen.



Ein stärkeres, daher weniger selektives Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid führte dagegen zur Bildung von Produktgemischen, die nicht aufgetrennt wurden. Zur Hydrierung der C,C-Doppelbindung in ungesättigten Carbonylverbindungen stellten Noyori und Mitarbeiter ein Verfahren vor, bei dem Hydrido-Eisen-Komplexe als Reduktionsmittel fungieren⁴³.

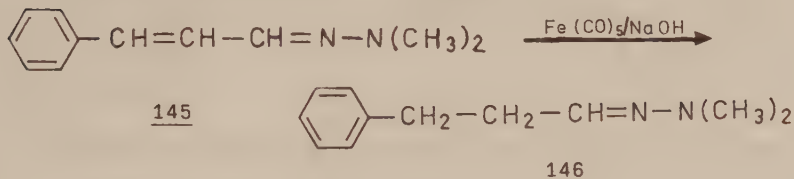


Der exakte Reaktionsablauf ist nicht bekannt, man vermutet die Bildung eines Komplexes aus Eisenpentacarbonyl und Natriumhydroxid. Ein postuliertes Intermediärprodukt 144 soll π -Enolat-Struktur besitzen.



Ich versuchte diese Ergebnisse auf ein α,β -ungesättigtes Dimethylhydrazon zu übertragen und fand, daß sich Zimt-

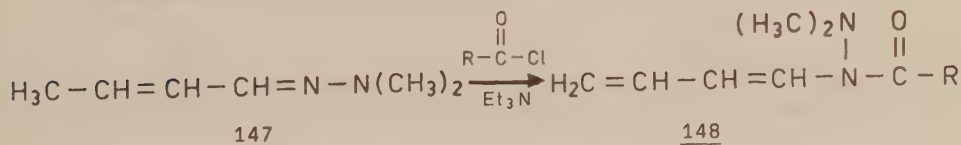
aldehyddimethylhydrazon (145) so zum gesättigten 3-Phenylpropionaldehydhydrazon (146) reduzieren läßt.



Die Ausbeute an 146 betrug 57 %, bezogen auf umgesetztes 145. Eine Ausweitung auf andere α,β -ungesättigte Dimethylhydrazone sollte möglich sein.

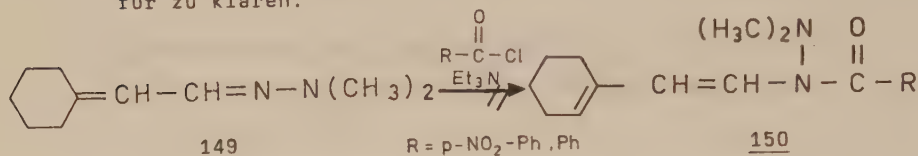
7.4. Reaktion ungesättigter Aldehydhydrazone mit elektrophilen Reagenzien

Im Arbeitskreis Severin werden seit längerem Umsetzungen mit ungesättigten Aldehydhydrazonen durchgeführt. Man stellte fest, daß Reaktion mit Säurechloriden unter Verschiebung der Doppelbindung zu Dienhydraziden 148 führt⁴⁴.



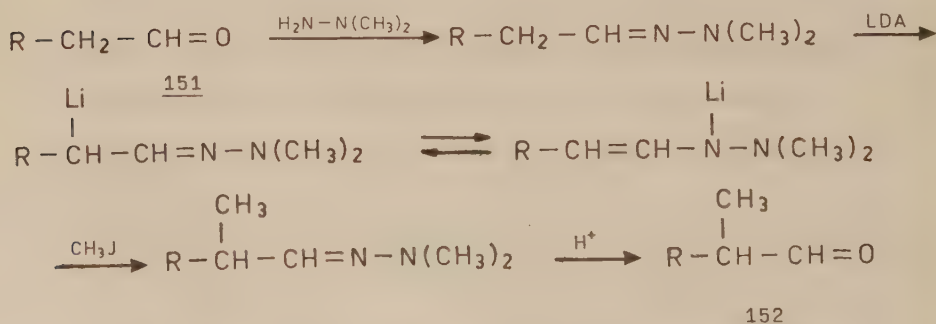
Vorversuche, diese Ergebnisse auf das ungesättigte Dimethylhydrazon 149 zu übertragen, blieben bisher noch

erfolglos. Ich stellte fest, daß 149 unter den angewandten Bedingungen nicht mit Säurechloriden reagiert. Weitere Versuche sind erforderlich, um die Gründe hierfür zu klären.



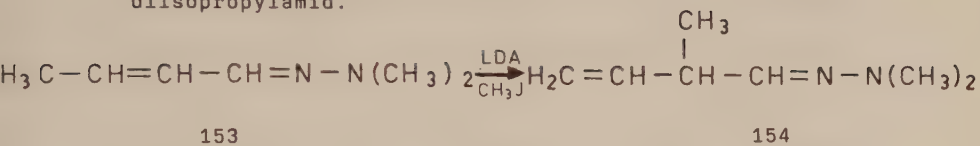
7.5. Alkylierung von ungesättigten Dimethylhydrazonen

Corey und Enders berichten über Alkylierungen von Carbonylverbindungen unter Verwendung der entsprechenden Dimethylhydrazone¹⁹.



Sie beschreiben u.a. die Methylierung von Crotonaldehyddimethylhydrazon (153) nach Metallierung mit Lithium-

diisopropylamid.



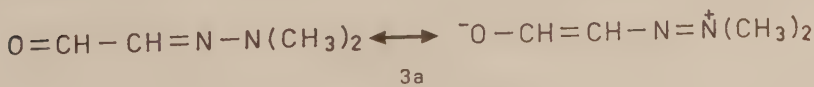
Erstaunlicherweise konnte ich bei dem Cyclohexyliden-derivat 149 unter den entsprechenden Bedingungen keine Deprotonierung und Alkylierung erreichen.

Zur Klärung der Gründe für dieses Ergebnis sind noch eingehendere Untersuchungen nötig.

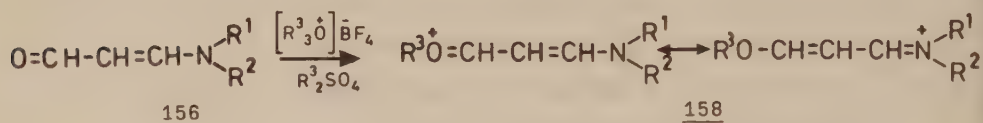
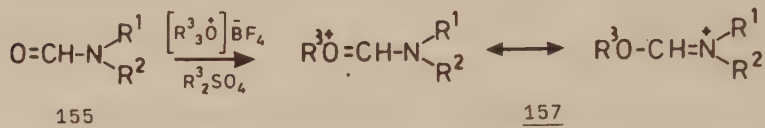
8. Darstellung und Reaktionen azavinyloger Aminalester, Amidaminale, Aminalthioester, Bis(dimethylamino)-nitrile und Amidine

8.1. Darstellung und Reaktionen azavinyloger Aminalester, Amidaminale und Aminalthioester

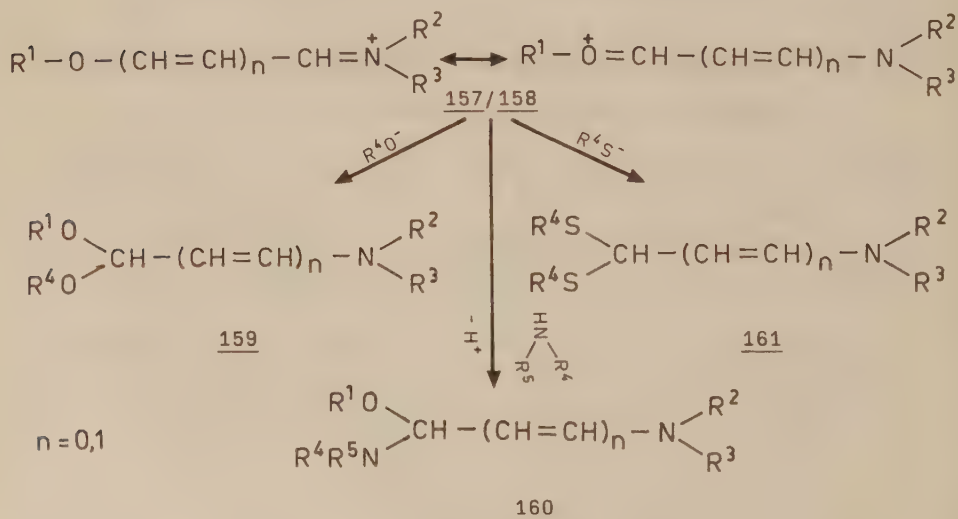
Wie bereits in Kap.1. und 3. dargelegt wurde, besitzt GMD (3a) das Strukturelement eines azavinylogenen Säureamids.



Säureamide 155, auch vinyloge Säureamide 156, sind, wie Meerwein⁴⁶ und Brederick⁴⁷ zeigen konnten, am Sauerstoff alkylierbar.

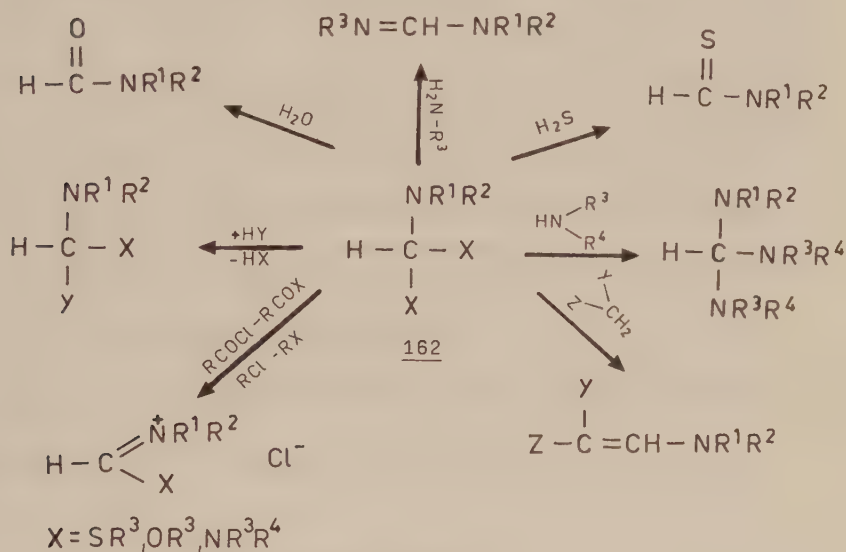


Bei den alkylierten Produkten 157/158 ist das elektrophile Potential verglichen mit den Säureamiden 155/156 stark erhöht. Nukleophile Reagenzien wie Amin oder Alkoholat werden leicht addiert; man erhält Amidaminale 159 und Aminalester 160⁴⁸. Mit Thioalkoholat entstehen Amidthioacetale 161⁴⁹.



Die Produkte 159-161 zeigen in Folgereaktionen unterschiedliche Reaktivität. Sie nimmt bei der Umsetzung mit Nukleophilen von 161 über 159 zu 160 zu⁴⁹.

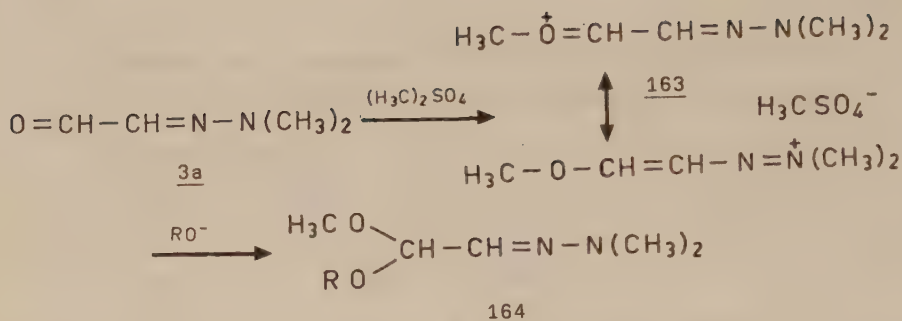
Im folgenden Formelschema sind einige Reaktionen der Formamidderivate 162 aufgezeigt⁴⁹.



Formelschema VI

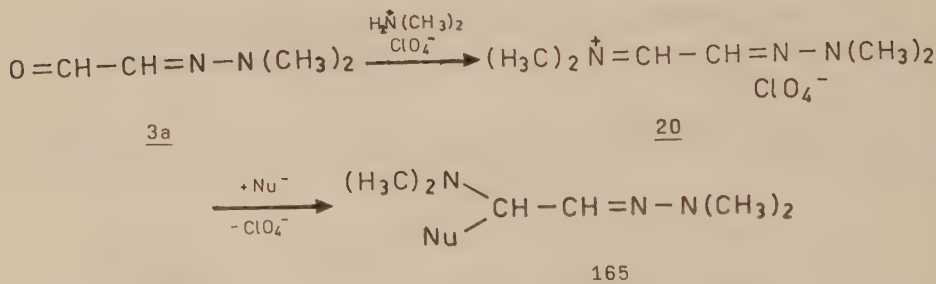
Der Großteil der beschriebenen Reaktionen konnte auch mit vinylogenen Dimethylformamiden durchgeführt werden⁴⁸.

Es lag daher nahe zu prüfen, ob auch das azavinyloge Säureamid GMD (3a) zu Amidacetalen 164 umgesetzt werden kann. Nach Brederick wäre es erforderlich, zuerst die Sauerstofffunktion zu alkylieren⁴⁸.

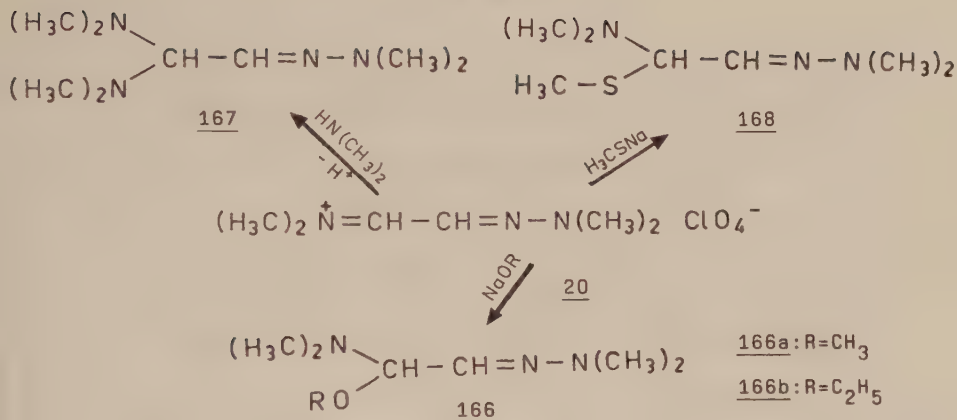


Versuche zur Alkylierung von GMD mit Dimethylsulfat zeigten, daß eine O-Alkylierung unter den von Bredereck angegebenen Bedingungen nicht stattfindet⁹.

Aus GMD und Dimethylammoniumperchlorat (19) war im Arbeitskreis Severin ein azavinyloges Amidiniumsalz 20 synthetisiert worden. Das elektrophile Potential von 20 sollte ausreichen, um Nukleophile anzulagern.



Die Addition von Alkoholat, Dimethylamin und Thioalkoholat an 20 führte zur Bildung der azavinylogenen Aminoal-ester 166, Amidaminale 167 und Aminoalthioester 168.



Zum Strukturbeweis dienen die Spektren und Elementaranalysen. Als Beispiel sei hier das ^1H -NMR-Spektrum von 168 diskutiert. Man erkennt die Methylmercaptogruppe als Singulett bei $\delta=2,1$ ppm. Die C-Dimethylaminogruppe als Singulett bei $\delta=2,1$ ppm. Die C-Dimethylaminogruppe

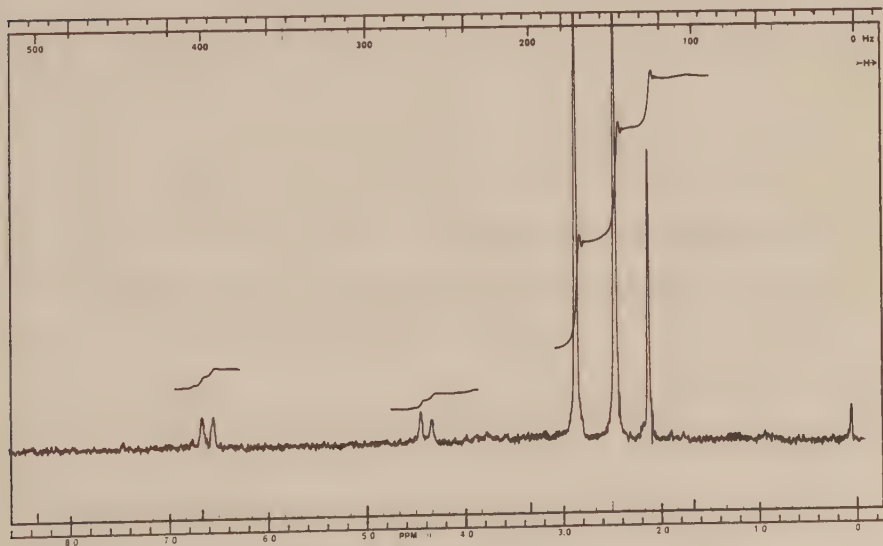
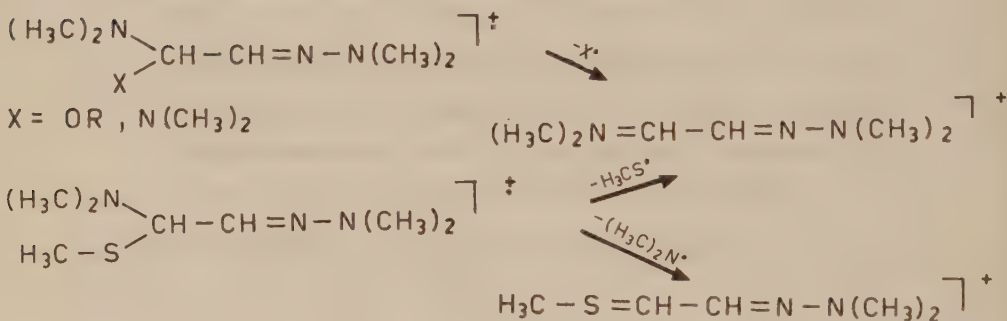


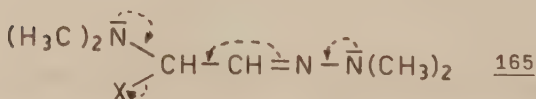
Abb. 12: ^1H -NMR-Spektrum von 168 in CDCl_3

liefert ein Singulett bei $\delta=2,45$ ppm. Für die Protonen der Dimethylhydrazonfunktion findet man ein Singulett bei $\delta=2,85$ ppm. Die beiden Dubletts bei $\delta=4,4$ und $6,6$ ppm sind den Methinprotonen zuzuordnen.

Im Massenspektrum wird bei den Verbindungen 166-168 kein Molekülpeak erhalten, man findet vielmehr als charakteristische Zerfallsprodukte Ionen, bei denen eine Heterofunktion abgespalten wurde.

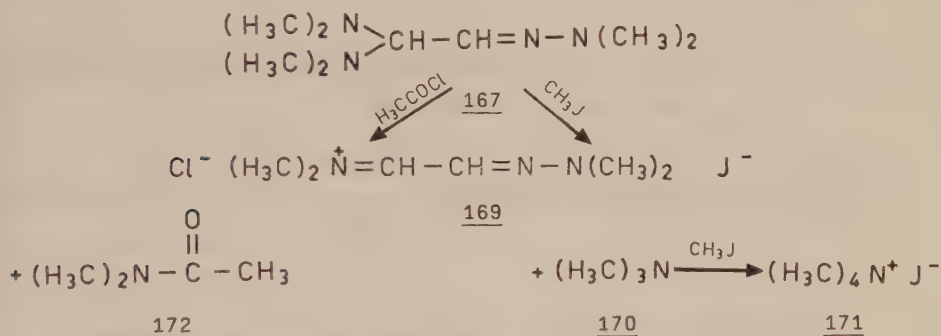


Aus den Massenspektren läßt sich ableiten, daß die Amino- bzw. Acetalfunktion in 165 relativ labil ist. Dies ist aufgrund der starken Basizität der C-Dimethylaminogruppe verständlich; zusätzlich begünstigt die Dimethylhydrazonfunktion die Ablösung des Anions X^- .



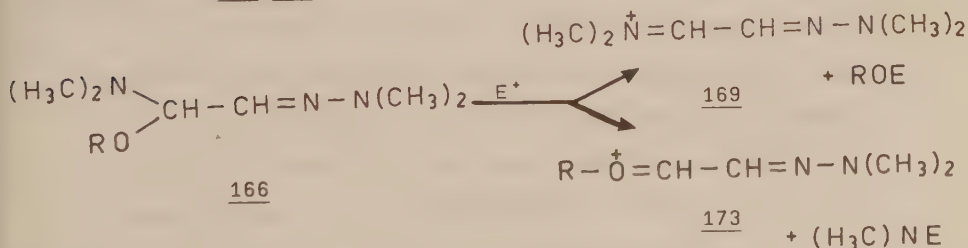
Es erschien interessant zu prüfen, wie die azavinylogen Orthoamide 166, 167 und 168 mit Elektrophilen reagieren.

Aus dem Amidaminal 167 entstand nach Umsetzung mit Methyljodid bzw. Acetylchlorid das Amidiniumsalz 169.



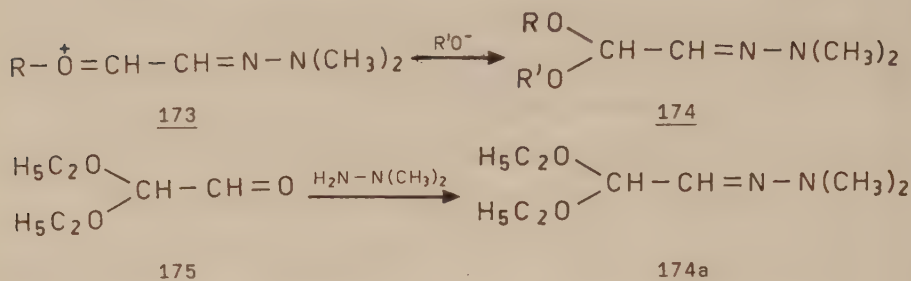
Da das freiwerdende Trimethylamin 170 mit überschüssigem Methyljodid sofort zum Ammoniumsalz 171 weiterreagiert, fallen in diesem Fall zwei Salze an. Die Umsetzung mit Acetylchlorid führt zur Bildung von Dimethylacetamid 172, das als Neutralprodukt leicht abgetrennt werden kann.

Aus den Aminalestern 166 können theoretisch zwei Produkte 169/173 entstehen.

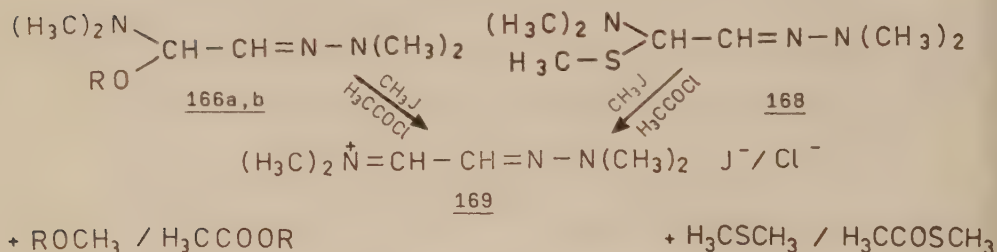


Aus 173 wäre nach weiterer Umsetzung mit Alkoholat das Amidacetal 174 zugänglich. Das Acetal 174a stellte

Winkler aus dem Glyoxal-mono-diethylacetal (175) und Dimethylhydrazin her²⁰.



Die Umsetzung von 166a,b mit Methyljodid bzw. Acetylchlorid führte zur Bildung des Amidiniumsalzes 169, wie ich anhand der ¹H-NMR-Spektren feststellen konnte.

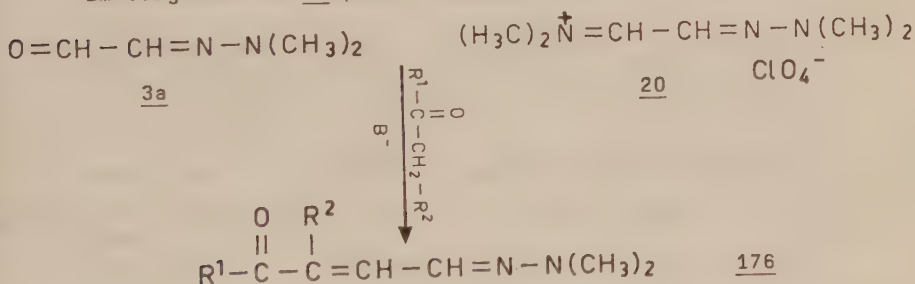


Die S-analoge Verbindung 168 reagierte mit Elektrophilen unter Abspaltung der Methylmercaptogruppe.

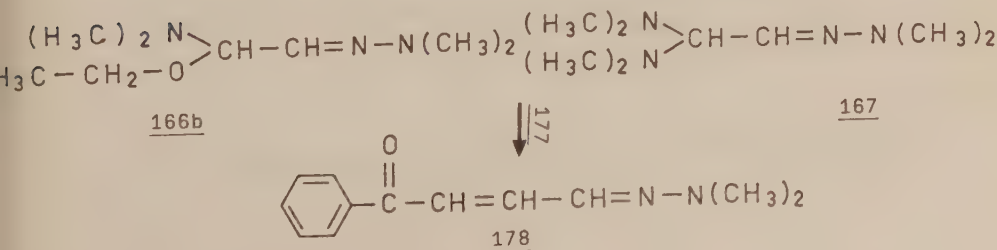
Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, daß der basische Aminstickstoff als Elektronendonator fungiert und die Ablösung der zweiten Heterofunktion ermöglicht.

8.2. Umsetzung azavinyloger Amidaminale und Aminalester mit CH-Aciden

Die Verwendung der azavinylogenen Amidaminale 167 und Aminalester 166 bei Umsetzungen mit CH-aciden Verbindungen sollte möglicherweise Vorteile gegenüber den Ausgangsprodukten 3a und 20 bringen. Durch die leichte Ablösbarkeit des Nukleophils erübrigt sich unter Umständen weiterer Basenzusatz. Auch die gute Löslichkeit von 166 bzw. 167 in organischen Solventien sollte sich im Vergleich zu 20 positiv auswirken.



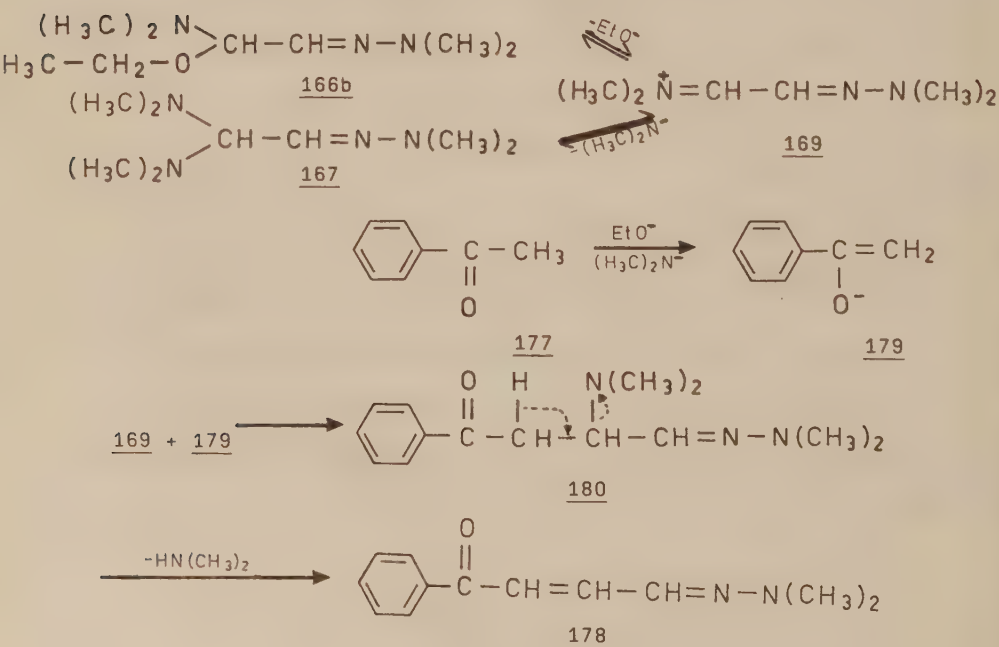
Mit Acetophenon (177) führte ich erste Versuche durch, die zeigten, daß die Kondensation zu Hydrazoneethyliden-derivaten ohne Zusatz von Alkali gelingt. Die Ausbeuten an 178 variieren je nach verwendetem Lösungsmittel, wie aus Tabelle 7 (Seite 94) ersichtlich ist.



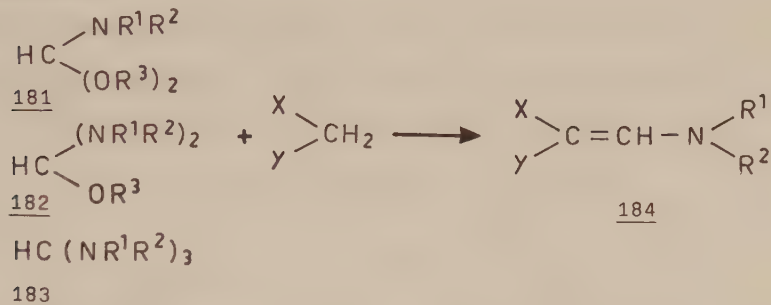
Lösungsmittel	Ausbeuten an <u>178</u> (%)	
	mit <u>166b</u>	mit <u>167</u>
Diethylether	53	51
Tetrahydrofuran	65	66
Ethanol	78	83
Dimethylformamid	81	85

Tab. 7

Für die Reaktion von 166b bzw. 167 mit Acetophenon kann der folgende Mechanismus vorgeschlagen werden:



Bekanntlich lassen sich die Dimethylformamidderivate 181, 182 und 183 mit CH-Aciden ohne Alkalizusatz kondensieren⁴⁹.



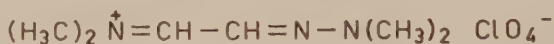
Dabei steigt die Reaktivität vom Amidacetal 181 zum Aminalester 182 und zum Amidaminal 183 an.

Bei den azavinylogenen Orthoamiden ergibt sich folgendes Bild: Das Amidacetal 174a reagiert nur unter relativ drastischen Bedingungen mit methylenaktiven Verbindungen²⁰. Der Aminalester 166b und besonders das Amidaminal 167 lassen sich dagegen glatt mit Acetophenon umsetzen. Jeder Austausch einer Sauerstofffunktion durch Amin hat also eine Steigerung der Reaktivität des Orthoamids zur Folge.

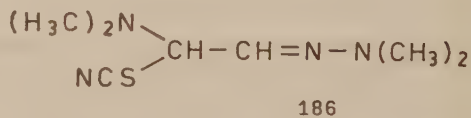
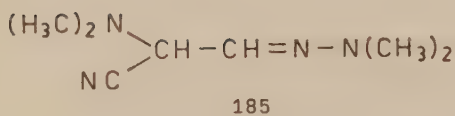
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die azavinylogenen Dimethylformamidderivate in der Abstufung ihrer Reaktionsfähigkeit gegenüber Nukleophilen mit den Dimethylformamidderivaten vergleichbar sind.

8.3. Darstellung des azavinylogen Bis(dimethylamino)- nitrils 185 und -thiocyanats 186

An das azavinyloge Amidiniumsalz 20 lassen sich auch andere Nukleophile addieren. Die Anlagerung von Cyanid bzw. Thiocyanat führt zur Bildung von 185 bzw. 186.



20



Um die Löslichkeit von Kaliumcyanid bzw. Kaliumthiocyanat im aprotischen Medium (Acetonitril) zu erhöhen, setzte ich katalytische Mengen eines Kronenethers (Cyclohexyl-18-crown-6) zu⁵⁰. Dadurch verkürzten sich die Reaktionszeiten und die Ausbeuten stiegen um 15-20 %. Die Produkte 185 und 186 wurden anhand ihrer Spektren und Elementaranalysen identifiziert. Man erkennt z.B. im IR-Spektrum von 185 die typische Nitrilbande bei 2250 cm^{-1} . Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt für die Protonen der C-Dimethylaminogruppe zwei Singuletts bei $\delta=2,4$ und $2,5 \text{ ppm}$. Die Dimethylhydrazonfunktion liefert zwei Singuletts bei $\delta=2,9$ und $3,15 \text{ ppm}$. Diese Signale

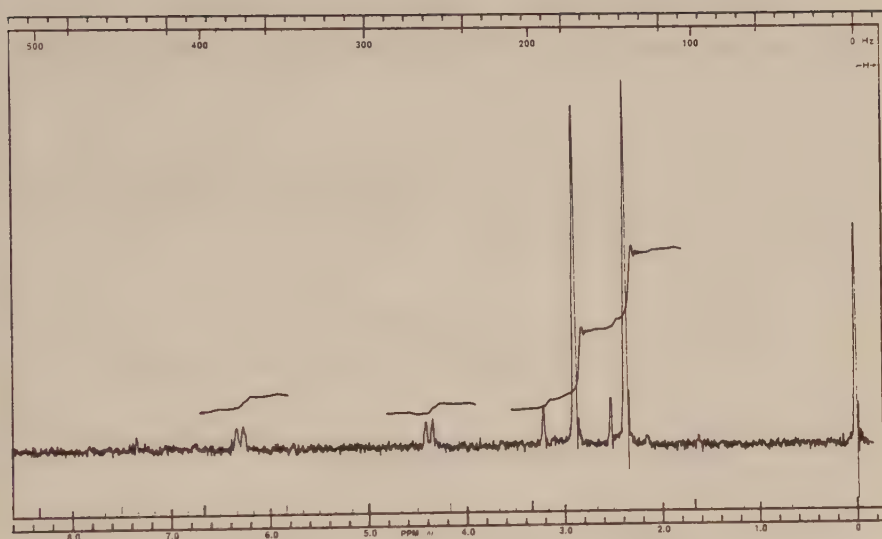
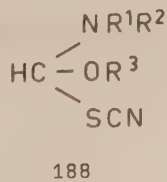
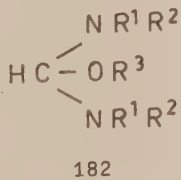
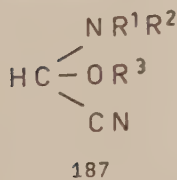


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von 185 in CDCl_3

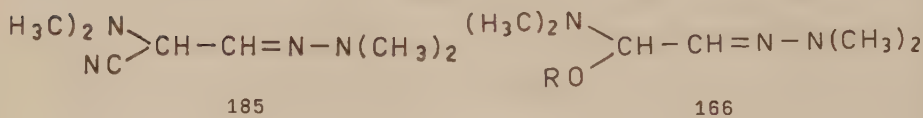
lassen den Schluß zu, daß 185 als Gemisch von Isomeren vorliegt. Die beiden Methinprotonen sind als Dubletts bei $\delta=4,4$ und $6,3$ ppm zu finden.

Es wurden bisher keine Reaktionen mit den Nitril- bzw. Rhodanoaddukten 185 und 186 durchgeführt.

Nach Kantlehner zeigt das Nitril 187 ähnliche chemische Eigenschaften wie 182⁵¹. Ein entsprechendes Thiocyanat 188 ist meines Wissens bisher noch nicht hergestellt worden.

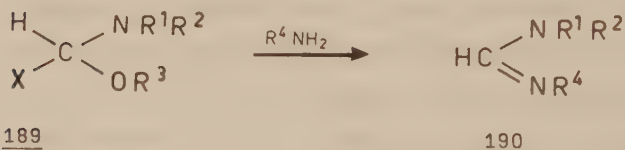


Weitere Versuche müssen klären, ob die Verwendung von 185 zur Umsetzung mit CH-Aciden Vorteile gegenüber 166 erbringt.



8.4. Darstellung azavinyloger Amidine

Es ist bekannt, daß aus Dimethylformamidacetalen 189 durch Behandlung mit überschüssigem primärem Amin N,N,N'-trisubstituierte Amidine 190 entstehen⁴⁹.

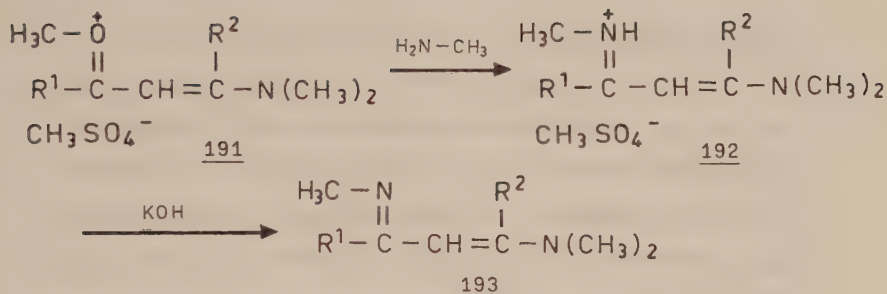


189

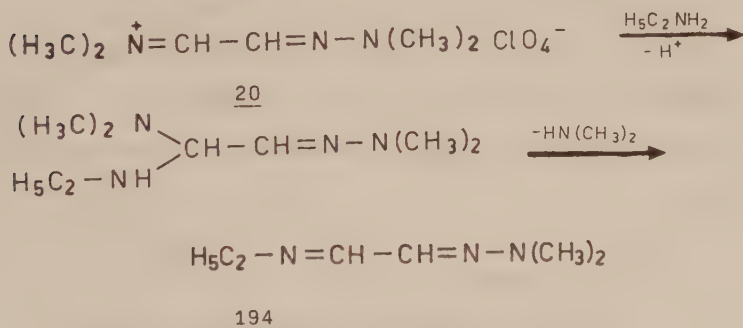
190

X=OR³, NR¹R²

Vinyloge Amidine konnten von Brederick und Mitarbeitern dargestellt werden⁴⁸. Sie setzten Dimethylsulfat-Addukte 191 mit primären Aminen um; die Produkte 192 ließen sich durch Alkalien in die N,N,N'-trisubstituierten Amidine 193 überführen.

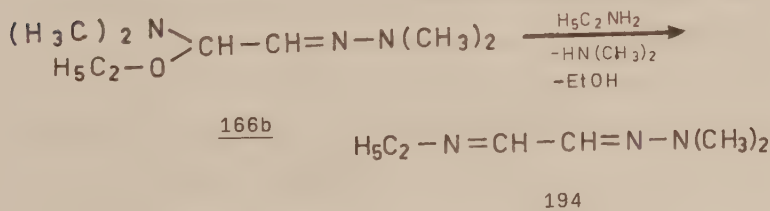


Das azavinyloge Amidin 194 erhielt ich nach Umsetzung von 20 mit Ethylamin in 83 % Ausbeute.



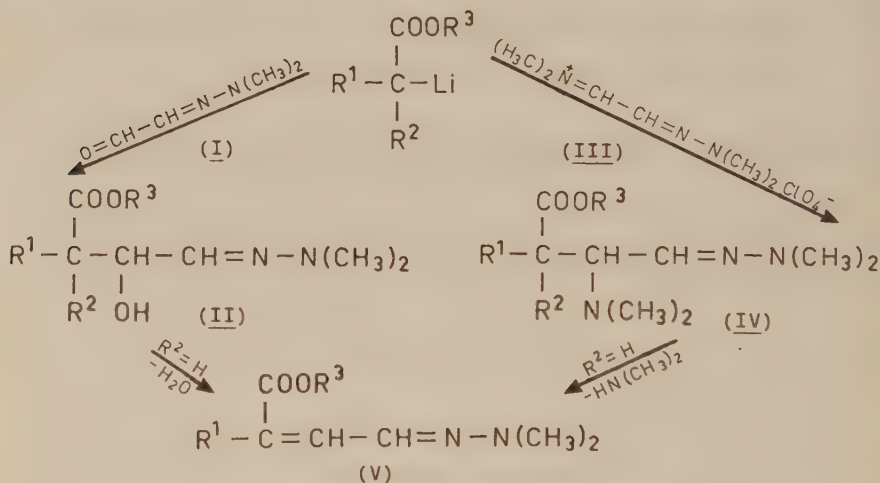
Auch aus dem Aminalester 166b konnte ich durch Reaktion mit Ethylamin das Amidin 194 herstellen. Die Ausbeute an 194 betrug hier 88 %.

Eine Ausweitung auf andere Amine erscheint möglich.

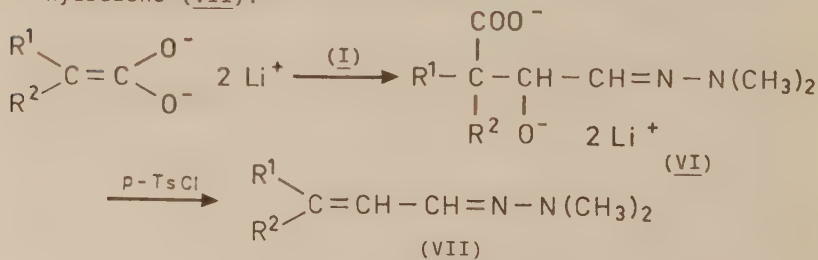


9. Zusammenfassung

Enolate von Carbonsäureestern lassen sich mit Glyoxal-
mono-dimethylhydrazon (GMD, I) zu β -Hydroxy- γ -hydrazono-
estern (II) umsetzen. Mit dem azavinylogenen Amidiniumsalz
(III) entstehen β -Dimethylamino- γ -hydrazonoester (IV).
Ist $R^2=H$, so werden die ungesättigten Ester (V) gebildet.



Dianionen von Carbonsäuren reagieren mit GMD zu Bis-
Lithium-Salzen von β -Hydroxy- γ -dimethylhydrazonocarbon-
säuren (VI). Nach dehydratisierender Decarboxylierung
mit p-Tosylchlorid erhält man α,β -ungesättigte Aldehyd-
hydrazone (VII).



Durch diese Reaktionsfolge werden Carbonsäuren unter Decarboxylierung um zwei Methingruppen mit endständiger Heterofunktion verlängert.

Die gleichen Produkte (VII) entstehen nach Umsetzung metallierter Carbonsäuren mit dem azavinylogenen Amidiniumsalz (III) oder dem aus Phosgen und GMD darstellbaren Komplex.

Wie die Reaktion mit Phenyllessigsäure zeigt, läßt sich 2-(Dimethylhydrazono)propanal analog zum ungesättigten Ketohydrazon umsetzen. Dadurch besteht eine Möglichkeit zur Einführung einer geschützten Ketofunktion.

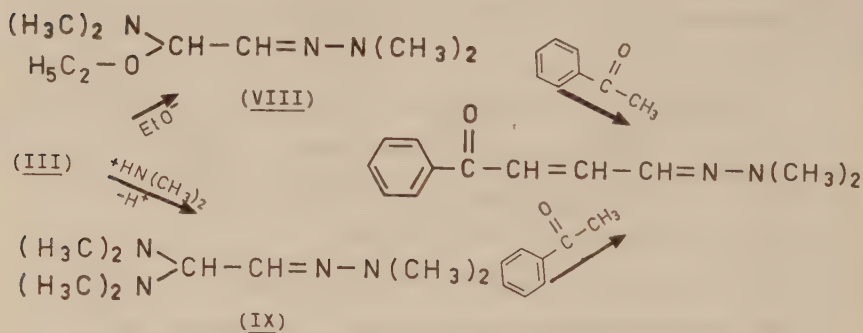
Aus den Bis-Lithium-Salzen ungesättigter Carbonsäuren werden mit GMD/p-TsCl Dien- bzw. Trienhydrazone synthetisiert.

Den Austausch der Carboxylgruppe durch einen Formylrest im Eintopfverfahren erreicht man durch Reaktion von Carbonsäuredianionen mit Dimethylformamiddiethylacetal und Decarboxylierung durch p-TsCl.

Die ungesättigten Aldehydhydrazone (VII) lassen sich aus den Hydrazonoestern des Typs (II), (IV) und (V) durch Esterverseifung und Decarboxylierung darstellen. Aus den ungesättigten Dimethylhydrazonen sind nach Hydrolyse α, β -ungesättigte Aldehyde und Ketone zugänglich. Die Oxidation der Aldehydhydrazone liefert unabhängig von der Zahl der Doppelbindungen ungesättigte Nitrile. Die Verseifung dieser Nitrile zu den entsprechenden

Carbonsäuren zeigt eine Möglichkeit zur Fortsetzung der Reaktionsfolge auf. Die Produkte können erneut unter Decarboxylierung mit GMD umgesetzt werden. Man erhält so die nächsthöheren Homologen; dabei erfolgt eine Wanderung der Doppelbindung in Gegenrichtung zur Kettenverlängerung.

An das azavinyloge Amidiniumsalz (III) lassen sich Alkoholat, Amid, Mercaptid, Cyanid und Thiocyanat addieren. Man erhält so azavinyloge Dimethylformamidorthoamide. Der Aminalester (VIII) und das Amidaminal (IX) können ohne Zusatz von Basen mit Acetophenon zum entsprechenden Hydrazonoethylidenderivat umgesetzt werden.



Die Ergebnisse zeigen, daß die dargestellten azavinylogogen Dimethylformamidderivate in ihrer Reaktivität mit den Dimethylformamid-orthoamiden zu vergleichen sind.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte (unkorrigiert):

Mikroheiztisch, Fa. L.Hormuth, Heidelberg

Siedepunkte (unkorrigiert):

Hochvakuum-Kurzwegdestillation im Luftbad gemessen (0,1-0,01 torr) bzw. Mikrodestillation im Kugelrohr, Fa. Büchi, GKR-50

Ausbeuten: bezogen auf die einmal umkristallisierte bzw. destillierte Substanz

IR-Spektroskopie:

Perkin-Elmer 257 Grating Infrared Spectrophotometer, KBr-Preßling oder Dünnschicht zwischen NaCl-Platten

¹H-NMR-Spektroskopie:

Varian T-60 oder Varian EM 360 A, Anregungsfrequenz 60 MHz, innerer Standard Tetramethylsilan (TMS, $\delta=0,0$ ppm), Lösungsmittel Deuteriochloroform, wenn nicht anders angegeben

Massenspektrometrie:

Varian MAT CH 7, 70 eV, 200°C Ionenquellentemperatur

CHN-Analysen:

CHN Rapid, Fa. Heraeus, Hanau

Gaschromatographie:

Hewlett-Packard 5830 A Gaschromatograph,

Säule: Stahlsäule 2,5% SE 52, 80/100 mesh, Chromosorb G

Säulenchromatographie:

Kieselgel Silica Woelm Akt.-St.III,

Aluminiumoxid Alumina Woelm Akt.-St.III

Dünnschichtchromatographie:

Aluminiumfolien, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 0,2 mm,

Fa. Merck

Präparative Schichtchromatographie:

PSC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F₂₅₄, Schichtdicke 2 mm,

Fa. Merck

2. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der β -Hydroxy- γ -dimethylhydrazonoester (29) und ungesättigten Hydrazonoester (30)

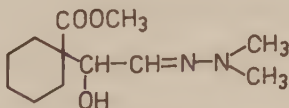
Zu 10ml abs. THF werden unter Rühren und N_2 -Schutz bei $0^\circ C$ 10mmol frisch dest. Diisopropylamin und 10mmol n-Butyl-Lithium (15% in Hexan) gegeben. Nach 30min spritzt man bei $-78^\circ C$ 10mmol des betr. Esters, gelöst in 1ml abs. THF, zu und rührt 1h, wobei die Lösung auf $0^\circ C$ erwärmt wird. Bei $-78^\circ C$ versetzt man mit 10mmol GMD (3a)¹, gelöst in 1ml abs. THF, und läßt auf RT erwärmen. Nach 1h wird die Lsg. in Eiswasser gegossen und 3x mit je 10ml Et_2O extrahiert. Man wäscht die org. Phase mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und engt i. Vak. ein. Die Reinigung erfolgt durch Säulenchromatographie an SiO_2 .
Laufmittel:

f.29: Petrolether/Essigester 3:1 mit 1% Triethylamin

f.30: Petrolether/Essigester 1:1

Die farblosen bis gelblichen Öle werden im Hochvakuum destilliert, Feststoffe umkristallisiert.

3. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl-cyclohexan-carbonsäuremethylester (29a)



Darstellung nach allg. Vorschrift (2)

Farbloses Öl, Kp. 90-100°C/100 torr

Ausbeute: 83%

IR (Film): 3450, 2950, 1735, 1600 cm^{-1}

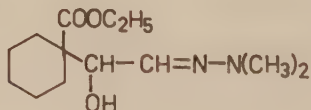
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,15-2,4 (m, 10H, $(\text{CH}_2)_5$), 2,85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
3,75 (s, verschwindet nach D_2O -Austausch, 1H,
OH), 3,8 (s, 3H, OCH_3), 4,28 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, CH),
6,68 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, CH=N)

MS: $m/e=242$

$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (242,3) Ber. C 59,48 H 9,15 N 11,56

Gef. C 59,17 H 9,46 N 11,56

4. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl-cyclohexan-
carbonsäureethylester (29b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (2)

Farbloses Öl, Kp. 95-100°C/0,1 torr

Ausbeute: 85%

IR (Film): 3450, 2920, 2850, 1720 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,2-1,4 (m, 13H, $(\text{CH}_2)_5$ und CH_3), 2,85 (s, 6H,
 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,65 (s, verschwindet nach D_2O -
Aust., 1H, OH), 4,0-4,4 (m, 3H, CH_2 und CH),

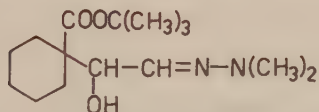
6,58 (d, J=4Hz, 1H, CH=N)

MS: m/e=256

C₁₃H₂₄N₂O₃ (256,3) Ber. C 60,91 H 9,44 N 10,93

Gef. C 60,80 H 9,41 N 10,89

5. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1'-hydroxy)ethyl-cyclohexan-
carbonsäure-t-butylester (29c)



Darstellung nach allg. Vorschrift (2)

Farbloses Öl, Kp. 100-110°C/0,1 torr

Ausbeute: 85%

IR (Film): 3450, 2950, 2850, 1720 cm⁻¹

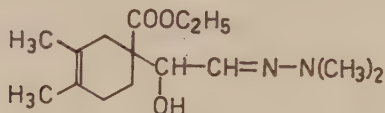
¹H-NMR: δ = 1,05-2,35 (m, 19H, (CH₂)₅ und C(CH₃)₃), 2,82 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,4 (s, verschw. nach D₂O-Aust., 1H, OH), 4,16 (d, J=3Hz, 1H, CH), 6,65 (d, J=3Hz, 1H, CH=N)

MS: m/e=284

C₁₅H₂₈N₂O₃ (284,4) Ber. C 63,35 H 9,92 N 9,85

Gef. C 63,63 H 9,60 N 9,73

6. 3,4-Dimethyl-1-(2'-dimethylhydrazono-1'-hydroxy)-ethyl-cyclohexen-3-carbonsäureethylester (29d)



Darstellung nach allg. Vorschrift (2)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 110-120°C/0,1 torr

Ausbeute: 77%

IR (Film): 3450, 2860, 1735 cm^{-1}

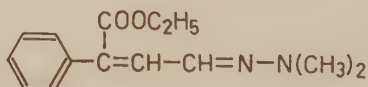
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,5-2,4 (m, 12H, 3 CH_2 und 2 CH_3), 2,83 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,8 (s, verschw. nach D_2O -Aust., 1H, OH), 4,0-4,4 (m, 3H, O- CH_2 und CH), 6,65 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=282$

$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ (282,4) Ber. C 63,80 H 9,28 N 9,92

Gef. C 63,88 H 9,47 N 9,70

7. 4-Dimethylhydrazono-2-phenyl-crotonsäureethylester (30a)



Darstellung wie folgt:

Methode A: nach allg. Vorschrift (2)

Methode B: 10mmol Dimethylaminohydrazonoester 31 werden in 10ml Toluol gelöst und mit überschüss. Methyljodid 1h unter Rückfluß erhitzt. Man engt i.Vak. ein und reinigt wie in allg. Vorschrift (2) beschrieben.

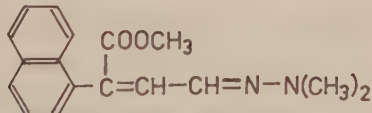
Farblose Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 72°C

Ausbeute: Methode A: 73%

Methode B: 81% (bez. auf 31)

Die Spektraldaten stimmen mit bekannten Daten¹ überein.

8. 4-Dimethylhydrazono-2-naphthyl-crotonsäuremethyl-
ester (30b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (2)

Gelbe Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 85°C

Ausbeute: 71%

IR (Film): 2950, 1700, 1610 cm⁻¹.

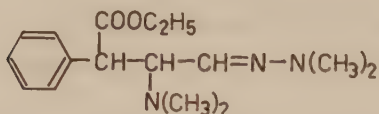
¹H-NMR: δ = 2,95 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 6,4 (d, J=10Hz, 1H, CH), 7,23-8,0 (m, 8H, Aromaten-H und CH=N)

MS: m/e=282

$C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282,3) Ber. C 72,25 H 6,43 N 9,92

Gef. C 72,09 H 6,48 N 9,65

9. 3-Dimethylamino-4-dimethylhydrazono-2-phenylbuttersäureethylester (31)



Darstellung wie folgt: Zu 10mmol frisch hergestelltem Lithiumdiisopropylamid in 10ml abs. THF (s. allg. Vorschrift (2)) spritzt man bei -78°C 10mmol Phenylessigsäureethylester, gelöst in 1ml abs. THF, zu und rührt 1h, wobei die Lsg. auf 0°C erwärmt wird. Bei -40°C versetzt man mit einer Suspension von 10mmol Hydrazonoethyliden-ammoniumsalz 20⁸ in 5ml abs. THF und läßt auf RT erwärmen. Nach 3h wird die Lsg. i.Vak. eingengt. Den Rückstand nimmt man in Et_2O auf, wäscht mehrmals mit Wasser, trocknet über Na_2SO_4 und engt erneut ein. Das erhaltene Öl wird im Hochvakuum destilliert, das Produkt kristallisiert bei RT aus.

Blaßgelbe Kristalle (aus Petrolether), Kp. $150^{\circ}\text{C}/0,2$ torr, Fp. $58-59^{\circ}\text{C}$

Ausbeute: 89%

IR (KBr): 2950, 1735, 1450 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,1-1,4 (dt, 3H, CH_3), 2,1 und 2,2 (s, zus. 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,55 und 2,8 (s, zus. 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$), 3,55-4,35 (m, 4H, CH_2 , 2CH), 6,15-6,4 und 6,7-7,0 (m, zus. 1H, CH=N), 7,1-7,4 (m, 5H, Aromaten-H)

MS: $m/e=247$ ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$)

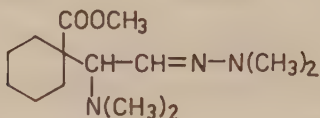
$\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$ (291,4) Ber. C 65,95 H 8,65 N 14,42

Gef. C 66,04 H 8,59 N 14,21

10. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der β -Dimethyl-amino- γ -dimethylhydrazonoester (33)

Zu 10mmol frisch hergest. Lithium-diisopropylamid in 10ml abs. THF (s. Vorschrift(2)) spritzt man bei -78°C 10mmol des entspr. Esters in 1ml abs. THF und rührt 1h, wobei die Lsg. auf 0°C erwärmt wird. Bei -40°C versetzt man mit einer Suspension von 10mmol 20 in 5ml abs. THF und läßt auf RT erwärmen. Nach 3h wird die Lsg. i.Vak. eingeeengt, in Et_2O aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Man trocknet über Na_2SO_4 , engt ein und reinigt durch Säulenchromatographie an SiO_2 (Petrolether/Essigester 1:1, mit 1% Triethylamin). Die Öle werden im Hochvakuum destilliert.

11. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)ethyl-
cyclohexancarbonsäuremethylester (33a)



Darstellung nach allg. Vorschrift (10)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 85-95°C/0,1 torr

Ausbeute: 75%

IR (Film): 3450, 2950, 2870, 1740, 1600 cm^{-1}

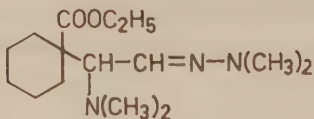
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,0-1,95 (m, 10 H, $(\text{CH}_2)_5$), 2,55 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2,85 (s, 6H, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,1 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, CH),
3,72 (s, 3H, OCH_3), 6,8 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=225$ ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ (269,4) Ber. C 62,42 H 10,10 N 15,60

Gef. C 62,68 H 10,23 N 15,41

12. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)ethyl-
cyclohexancarbonsäureethylester (33b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (10)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 90-95°C/0,1 torr

Ausbeute: 78%

IR (Film): 3420, 2950, 2870, 1740, 1600 cm^{-1}

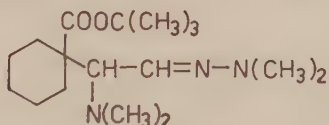
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,05-2,0 (m, 13H, $(\text{CH}_2)_5, \text{CH}_3$), 2,35 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,9 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$), 3,15 (d, $J=8$ Hz, 1H, CH), 4,25 (q, $J=8$ Hz, 2H, CH_2), 6,8 (d, $J=8$ Hz, 1H, CH=N)

MS: $m/e=238$ ($\text{M}^{+}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2$ (283,4) Ber. C 63,57 H 10,31 N 14,83

Gef. C 63,64 H 10,31 N 14,61

13. 1-(1'-Dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)ethyl-
cyclohexancarbonsäure-t-butylester (33c)



Darstellung nach allg. Vorschrift (10)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 95-105°C/0,1 torr

Ausbeute: 78%

IR (Film): 2950, 2870, 1730, 1600 cm^{-1}

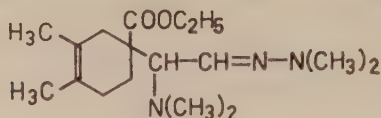
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,1-2,2 (m, 19H, $(\text{CH}_2)_5, \text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,3 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,85 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$), 3,08 (d, $J=8$ Hz, 1H, CH), 6,86 (d, $J=8$ Hz, 1H, CH=N)

MS: $m/e=267$ ($\text{M}^{+}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$ (311,5) Ber. C 65,56 H 10,68 N 13,49

Gef. C 65,53 H 10,36 N 13,18

14. 3,4-Dimethyl-1-(1'-dimethylamino-2'-dimethylhydrazono)ethyl-cyclohexen-3-carbonsäureethylester (33d)



Darstellung nach allg. Vorschrift (10)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 115-120°C/0,1 torr

Ausbeute: 71%

IR (Film): 2950, 2860, 1730, 1600 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,22 (t, $J=6\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,4-2,15 (m, 12H, CH_2 , $(\text{CH}_2)_2$, 2 CH_3), 2,25 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,85 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$), 2,95-3,4 (m, 1H, CH), 4,18 (q, $J=6\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 6,65-7,0 (m, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=265$ ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2$ (309,4) Ber. C 65,98 H 10,10 N 13,58

Gef. C 65,70 H 10,19 N 13,23

15. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Bis-Lithium-Salze (43) und ungesättigten Aldehydhydrazone (46)

Methode A: Die Lsg. von 10,5mmol Lithiumdiisopropylamid in 10ml abs. THF (frisch bereitet nach Vorschrift (2)) wird bei -30°C unter Rühren mit 5mmol der betr. Carbonsäure, gel. in 1ml abs. THF, versetzt, auf RT erwärmt und 0,5h unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt auf -60°C

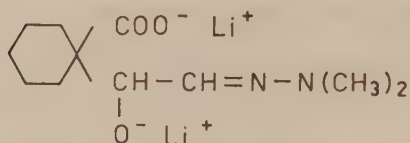
und gibt eine Lsg. von 5mmol GMD (3a) in 1ml THF zu. Nach 0,5h wird auf 0° C, nach weiteren 0,5h auf RT erwärmt. Anschließend erhitzt man 1h unter Rfl. Nach Zusatz von 5,25mmol p-Tosylchlorid in 5ml THF bei 0°C rührt man 3h, zersetzt mit 10ml ges. NaCl-Lsg. und trennt die organ. Phase ab. Die wäßrige Phase wird 3x mit je 10ml Et₂O extrahiert. Die verein. organ. Extrakte trocknet man über Na₂SO₄ und engt i.Vak. ein. Man reinigt durch Säulenchromatographie an SiO₂ (Petrolether/Essigester 2:1). Die anfallenden Öle werden im Vakuum bzw. Hochvakuum destilliert.

Die Salze (43) werden vor Zugabe von p-Tosylchlorid durch Eindampfen der THF-Lsg. und Waschen des Rückstands mit abs. Et₂O isoliert.

Methode B: Zu einer Lsg. von 5mmol GMD (3a) in 10ml abs. THF gibt man bei -40°C unter N₂ 5mmol Phosgen (20% in Toluol) und tropft nach 0,5h die Lsg. von 5mmol des Bis-Lithium-Salzes der entspr. Carbonsäure (hergest. nach Methode A) in 10ml THF hinzu. Nach 1h wird auf RT erwärmt, 1h stehengelassen und mit 10ml ges. NaHCO₃-Lsg. versetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach Methode A.

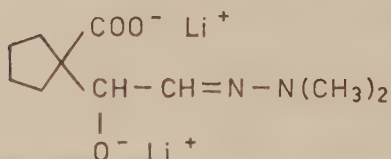
Methode C: Abweichend von Methode A wird anstelle von GMD (3a) eine Suspension von 5mmol (20) in 5ml abs. THF bei -40°C zugegeben. Anschließend wird nach Methode A weiterverfahren.

16. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1-hydroxy)ethyl-cyclohexan-
carbonsäure-Bis-Lithium-Salz (43a)



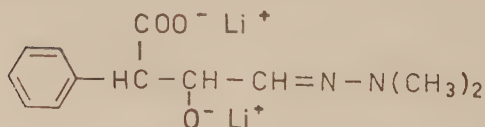
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/3\text{-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure Natrium-}$
 salz): $\delta = 1,0\text{--}2,3$ (m, 10 H, $(\text{CH}_2)_5$), 2,75 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
4,08 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, CH), 6,88 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

17. 1-(2'-Dimethylhydrazono-1-hydroxy)ethyl-cyclopentan-
carbonsäure-Bis-Lithium-Salz (43b)



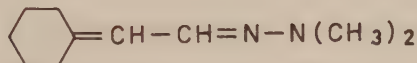
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/3\text{-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure Natrium-}$
 salz): $\delta = 1,4\text{--}2,2$ (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 2,82 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
4,2 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, CH), 6,9 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

18. 4-Dimethylhydrazono-3-hydroxy-2-phenylbuttersäure-
Bis-Lithium-Salz (43f)



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/3\text{-(Trimethylsilyl)propansulfonsäure Natrium-salz}$): $\delta = 1,46$ und $1,5$ (2s, zus. $3\text{H}, \text{CH}_3$), $2,54$ und $2,58$ (2s, zus. $6\text{H}, \text{N}(\text{CH}_3)_2$), $4,47$ und $4,58$ (2d, $J=6\text{Hz}$, zus. $1\text{H}, \text{CH}$), $6,51$ und $6,64$ (2d, $J=6\text{Hz}$, zus. $1\text{H}, \text{CH}=\text{N}$), $7,3$ (br.s, $5\text{H}, \text{Aromaten-H}$)

19. Cyclohexylidenacetaldehyddimethylhydrazon (46a)



Darstellung wie folgt:

1. Nach allg. Vorschrift (15), Methode A
2. Nach allg. Vorschrift (15), Methode B
3. Nach allg. Vorschrift (15), Methode C
4. Aus den t-Butyl-Estern (29c) bzw. (33c) wie folgt:
1mmol (29c) bzw. (33c) wird mit 2ml 85% H_3PO_4 unter Rfl. 0,5h auf 140°C (Ölbad) erhitzt, mit 10ml Wasser verdünnt und mit 10% NaOH alkalisiert. Man extrahiert 3x mit je 10ml Et_2O , trocknet die org. Phase über Na_2SO_4 und engt i.Vak. ein. Weitere Reinigung durch Destillation.
5. Aus dem Methylester (29a) wie folgt:
1mmol (29a) wird mit 10mmol DBU und 2ml Xylol unter Rfl. und Feuchtigkeitsausschluß 48h erhitzt (Ölbad). Man engt i.Vak. ein und chromatographiert den Rückstand an SiO_2 (Petrolether/Essigester 3:1 mit 1% Triethylamin).

Weitere Reinigung durch Destillation im Kugelrohr.

6. Aus dem Ethylester (29b) wie folgt:

Eine Lsg. von 5mmol (29b) in 1ml Methanol wird mit 10mmol NaOH in 25ml Wasser versetzt und 2h unter Rfl. erhitzt. Man engt am Hochvakuum-Rotavapor ein, wäscht den Rückstand mehrmals mit abs. Et_2O , trocknet im Vakuum-Exsikator und suspendiert das erhaltene Salz in 10ml abs. THF. Unter Rühren und N_2 gibt man bei 0°C 10mmol Natriumhydrid (80% in Paraffin) zu. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird eine Lsg. von 5,25mmol p-Tosylchlorid in 10ml THF zugetropft. Man rührt 3h bei RT, engt i.Vak. ein, nimmt den Rückstand in 10ml Et_2O auf und wäscht mit ges. NaCl-Lsg. Der org. Extrakt wird über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, weitere Reinigung durch Destillation.

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. $80^\circ\text{C}/0,1$ torr

Ausbeuten: 1. 63%

2. 21%

3. 51%

4. 35%

5. 53%

6. 68%

IR (Film): 2920, 1710, 1440 cm^{-1}

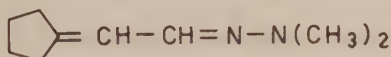
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,45-1,82 (m_2 , 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,1-2,5 (m, 4H, CH_2 , CH_2), 2,87 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,0 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, CH), 7,35 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: m/e=166

C₁₀H₁₈N₂ (166,3) Ber. C 72,24 H 10,91 N 16,85

Gef. C 72,25 H 10,90 N 16,87

20. Cyclopentylidenacetaldehyddimethylhydrazon (46b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 80°C/0,1 torr

Ausbeute: 62%

IR (Film): 2950, 1700, 1420 cm⁻¹

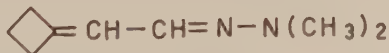
¹H-NMR: δ = 1,45-2,2 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2,3-2,7 (m, 4H, CH₂, CH₂), 2,9 (s, 6H, N(CH₃)₂), 6,2 (d, J=13Hz, 1H, CH), 7,25 (d, J=13Hz, 1H, CH=N)

MS: m/e=152

C₉H₁₆N₂ (152,2) Ber. C 71,01 H 10,59 N 18,40

Gef. C 70,80 H 10,31 N 18,15

21. Cyclobutylidenacetaldehyddimethylhydrazon (46c)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 80°C/0,1 torr

Ausbeute: 60%

IR (Film): 2960, 2800, 1680, 1580 cm^{-1}

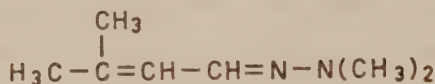
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,8-2,35 (m, 2H, CH_2), 2,65-3,15 (m, 4H, CH_2 , CH_2),
2,85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,95 (dd, $J_1=10$ Hz, $J_2=2$ Hz,
1H, CH), 7,05 (d, $J=10$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=138$

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2$ (138,2) Ber. C 69,52 H 10,21 N 20,27

Gef. C 69,38 H 10,35 N 20,10

22. 3-Methyl-buten-2-al-dimethylhydrazon (46d)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 65°C/12 torr

Ausbeute: 61%

IR (Film): 2850, 1560, 1440 cm^{-1}

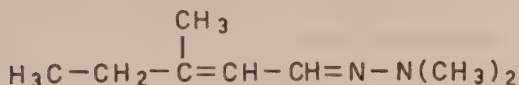
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,86 (d, $J=1$ Hz, 6H, CH_3 , CH_3), 2,88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
6,05 (dd, $J_1=1$ Hz, $J_2=9$ Hz, 1H, CH), 7,28 (dd, $J_1=1$ Hz,
 $J_2=9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=126$

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2$ (126,2) Ber. C 66,62 H 11,18 N 22,20

Gef. C 66,88 H 10,98 N 21,98

23. 3-Methyl-penten-2-al-dimethylhydrazon (46e)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 73-75°C/12 torr

Ausbeute: 66%

IR (Film): 2950, 2850, 1740, 1680, 1560 cm^{-1}

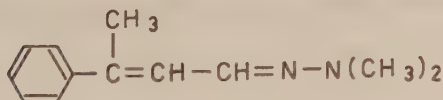
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,1 (t, $J=8\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,87 (s, 3H, CH_3), 2,15 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H, CH_2), 2,88 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,05 (dd, $J_1=1\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$, 1H, CH), 7,32 (dd, $J_1=1\text{Hz}$, $J_2=10\text{Hz}$, 1H, CH=N)

MS: $m/e=140$

$\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2$ (140,2) Ber. C 68,22 H 11,45 N 19,89

Gef. C 68,16 H 11,49 N 20,17

24. 3-Phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (46f)



Darstellung: 1. Nach allg. Vorschrift (15), Methode A

2. Nach allg. Vorschrift (15), Methode C

Farbloses bis gelbliches Öl, Kp. 90-95°C/0,1 torr

Ausbeute: 1. 85%

2. 70%

IR (Film): 2860, 1660, 1550 cm^{-1}

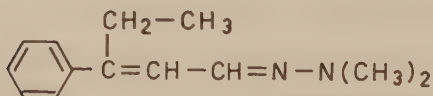
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,22 (d, $J=1\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2,97 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
6,7 (dd, $J_1=9\text{Hz}$, $J_2=1\text{Hz}$, 1H, CH), 7,1-7,7 (m, 6H,
5Aromaten-H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: m/e = 188

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188,3) Ber. C 76,56 H 8,57 N 14,88

Gef. C 76,55 H 8,51 N 14,72

25. 3-Phenylpenten-2-al-dimethylhydrazon (46g)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Blaßgelbes Öl, Kp.: $98^\circ\text{C}/0,1$ torr

Ausbeute: 78%

IR (Film): 3000, 2800, 1620, 1560, 1480 cm^{-1}

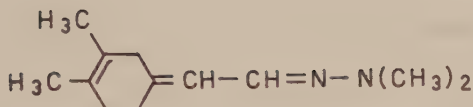
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,2 (dt, $J_1=6\text{Hz}$, $J_2=3\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2,8 (dd, $J_1=$
6Hz, $J_2=3\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,0 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,6
(d, $J=10\text{Hz}$, 1H, CH), 7,22-7,55 (m, 6H, 5Aromaten-H,
 $\text{CH}=\text{N}$)

MS: m/e = 202

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (202,3) Ber. C 77,18 H 8,96 N 13,84

Gef. C 77,18 H 9,26 N 14,13

26. 2,3-Dimethylcyclohexen-2-yliden-acetaldehyd-
dimethylhydrazon (46h)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 85-90°C/0,1 torr

Ausbeute: 69%

IR (Film): 2900, 2830, 1570 cm^{-1}

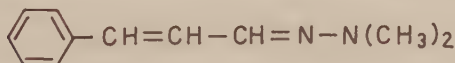
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,2-2,8 (m, 12H, 3CH₂, 2CH₃), 2,85 (s, 6H, N(CH₃)₂),
5,9-6,2 (m, 1H, CH), 7,2-7,55 (m, 1H, CH=N)

MS: m/e=192

C₁₂H₂₀N₂ (192,3) Ber. C 74,95 H 10,48 N 14,57

Gef. C 74,73 H 10,35 N 14,64

27. Zimtaldehyd-dimethylhydrazon (46i)



Darstellung: 1. Nach allg. Vorschrift (15), Methode A

2. Nach allg. Vorschrift (15), Methode B

3. Aus (104):

1 mmol der Säure (104) wird mit 1 ml Chinolin und einer Spatelspitze Cu-Pulver 2-3 h im Ölbad auf 200-220°C unter Rfl. erhitzt. Zur Vorreinigung chromatographiert man an Al₂O₃ (Petrolether/Essigester 2:1). Weitere Reinigung durch fraktionierte Destillation im Kugelrohrfen.
Gelbes Öl, Kp. 88°C/0,1 torr

Ausbeuten: 1. 68%

2. 44%

3. 62%

IR (Film): 2850, 1550, 1450 cm^{-1}

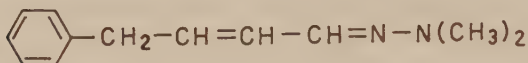
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,93 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,67-7,0 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$),
7,15-7,45 (m, 6H, 5Aromaten-H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=174$

$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (174,2) Ber. C 75,85 H 8,10 N 16,08

Gef. C 75,93 H 8,01 N 16,31

28. 4-Phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (46j)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Blaßgelbes Öl, Kp. 95-100°C/0,1 torr

Ausbeute. 55%

IR (Film): 2850, 1670, 1560 cm^{-1}

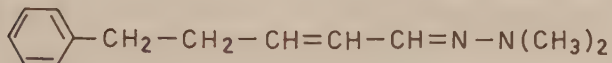
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,8 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3,43 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H, CH_2),
5,5-6,5 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 7,05 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$),
7,27 (br.s, 5H, Aromaten-H)

MS: $m/e=188$

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188,3) Ber. C 76,56 H 8,57 N 14,88

Gef. C 76,41 H 8,93 N 14,59

29. 5-Phenylpenten-2-al-dimethylhydrazon (46k)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses bis blaßgelbes Öl, Kp. 85-90°C/0,1 torr

Ausbeute: 64%

IR (Film): 2850, 1540, 1430 cm^{-1}

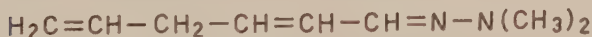
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,4-2,9 (m, 4H, 2CH₂), 2,91 (s, 6H, N(CH₃)₂),
6,5-6,55 (m, 2H, CH=CH), 7,03 (d, J=8Hz, 1H, CH=N),
7,3 (br.s, 5H, Aromaten-H)

MS: m/e=202

C₁₃H₁₈N₂ (202,3) Ber. C 76,81 H 9,42 N 13,77

Gef. C 76,88 H 9,24 N 13,89

30. Hexadien-2,5-al-dimethylhydrazon (46l)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A

Farbloses Öl, Kp. 80-90°C/0,2 torr

Ausbeute: 75%

IR (Film): 2950, 2850, 1560 cm^{-1} .

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,8 und 2,82 (2s, zus. 6H, N(CH₃)₂), 2,7-3,1
(m, 2H, CH₂), 4,8-5,2 (m, 2H, CH₂=), 5,5-6,3 (m,
3H, 3CH=), 7,05 (d, J=8Hz, 1H, CH=N)

MS: m/e=138

C₈H₁₄N₂ (138,2) Ber. C 69,52 H 10,21 N 20,27

Gef. C 69,30 H 10,29 N 20,05

31. 2-Dimethylhydrazono-ethyliden-N',N',N'-trimethyl-
hydrazonium-jodid (62a)



Darstellung:

10mmol Glyoxal-bis-dimethylhydrazon (59)⁵² in 10ml abs. Et₂O werden mit Methyljodid im Überschuß versetzt und 1h unter Rfl. erhitzt. Beim Abkühlen fallen gelblich-weiße Kristalle aus. Man saugt ab, wäscht mit Et₂O und kristallisiert um.

Weißer Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 208°C (Zers.)

Ausbeute: 87%

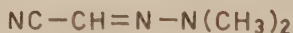
IR (KBr): 3330, 2850, 1600 cm⁻¹

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ = 3,25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,45 (s, 9H, ⁺N(CH₃)₃), 6,85 (d, J=9Hz, 1H, CH=N), 8,5 (d, J=9Hz, 1H, CH=N-⁺N≡)

C₇H₁₇N₄J (284,1) Ber. C 29,59 H 6,03 N 19,72

Gef. C 29,34 H 5,81 N 19,98

32. Glyoxylsäurenitril-dimethylhydrazon (63)



Darstellung:

10mmol (62a) werden bei -10°C zu einer frisch bereiteten Lsg. von 10mmol Lithium-diisopropylamid in abs. THF unter N₂ gegeben, auf RT erwärmt und 2h unter Rfl. erhitzt.

Man filtriert vom Lithiumjodid ab, engt i.Vak. ein und chromatographiert an SiO_2 (Petrolether/Essigester 2:1).

Weitere Reinigung durch Destillation.

Blaßgelbes Öl, Kp. 110-115°C/12 torr (Kp.⁵³: 113°C/12 torr)

Ausbeute: 73%

IR (Film): 2850, 2200, 1520 cm^{-1}

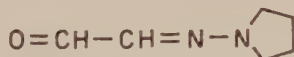
$^1\text{H-NMR}$: δ = 3,17 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,85 (s, 1H, CH)

MS: m/e=97

$\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3$ (97,1) Ber. C 49,47 H 7,26 N 43,27

Gef. C 49,21 H 7,02 N 43,05

33. 2-Oxo-ethyliden-N-amino-pyrrolidin (65)



Darstellung:

10mmol N-Aminopyrrolidin-HCl werden mit 2n NaOH auf pH7 eingestellt. Man tropft die Lsg. bei RT zu 11mmol Glyoxal (30% in H_2O) in 100ml H_2O und rührt 1-2h. Die wäßrige Lsg. wird mehrmals mit je 10ml CH_2Cl_2 extrahiert, die verein. org. Extrakte über CaCl_2 getrocknet und i.Vak. eingeengt.

Farbloses Öl, Kp. 65-70°C/0,6 torr

Ausbeute: 72%

IR (Film): 2850, 1670, 1600 cm^{-1}

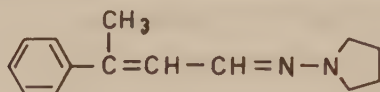
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,9-2,4 (m, 4H, CH_2-CH_2), 3,1-3,7 (m, 4H, 2 CH_2), 6,65 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9,15 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{O}$)

MS: m/e=126

C₆H₁₀N₂O (126,2) Ber. C 57,12 H 7,99 N 22,21

Gef. C 56,94 H 7,75 N 22,49

34. 3-Phenylbuten-2-yliden-N-aminopyrrolidin (66)



Darstellung nach allg. Vorschrift (15), Methode A;
abweichend davon: Verwendung von (65) statt GMD (3a)

Hellgelbe Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 65°C

Ausbeute: 52%

IR (KBr): 2850, 1530, 1450 cm⁻¹

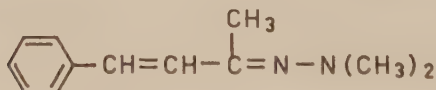
¹H-NMR: δ = 1,8-2,2 (m, 4H, CH₂-CH₂), 2,22 (d, J=1Hz, 3H, CH₃),
3,1-3,55 (m, 4H, 2CH₂), 6,75 (dd, J₁=10 Hz, J₂=
1Hz, 1H, CH), 7,2-7,7 (m, 6H, 5Aromaten-H, CH=N)

MS: m/e=214

C₁₄H₁₈N₂ (214,3) Ber. C 78,46 H 8,47 N 13,07

Gef. C 78,21 H 8,53 N 13,06

35. 4-Phenylbuten-2-on-dimethylhydrazon (81)



Darstellung:

Zu einer nach Vorschrift (15), Methode A, hergestellten Lsg. von 5mmol Phenylelessigsäure-Bis-Lithium-Salz in abs. THF gibt man bei -60°C 5mmol (75) in 1ml THF. Nach 0,5h wird auf 0°C , nach weiteren 0,5h auf RT erwärmt.

Zusatz von p-Tosylchlorid und weitere Aufarbeitung erfolgt nach Vorschrift (15), Methode A.

Blaßgelbes Öl, Kp. $165^{\circ}\text{C}/0,4$ torr

Ausbeute: 68%

IR (Film): 2970, 2870, 1460 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,3 (s, 3H, CH_3), 2,6 (2s, zus. 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),

7,2-7,75 (m, 7H, 5 Aromaten-H, $\text{CH}=\text{CH}$)

MS: $m/e=188$

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (188,3) Ber. C 76,56 H 8,57 N 14,88

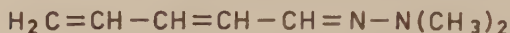
Gef. C 76,53 H 8,59 N 14,66

36. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der mehrfach ungesättigten Aldehydhydrazone (91)

Zu einer Lsg. von 10,5mmol Lithium-diisopropylamid (frisch bereitet aus 10,5mmol Diisopropylamin und 10,5mmol n-Butyl-Lithium bei 0°C unter N_2) in 10ml abs. THF gibt man bei -30°C 5mmol der betr. Carbonsäure in 1ml abs. THF, erwärmt auf RT und erhitzt 0,5h unter Rfl. Bei -60°C wird mit einer Lsg. von 5mmol GMD (3a) in 1ml abs. THF versetzt. Nach 0,5h erwärmt man auf 0°C , nach weiteren 0,5h auf RT und erhitzt anschließend 1h unter Rfl. Nach Zusatz von 5,25mmol p-Tosylchlorid wird nach

Vorschrift (15), Methode A, weiter aufgearbeitet. Alternativ zur Säulenchromatographie kann durch präparative Schichtchromatographie gereinigt werden.

37. Pentadien-2,4-al-dimethylhydrazon (91a)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36)

Farbloses bis blaßgelbes Öl, Kp. 65-75°C/14torr

Ausbeute: 45%

IR (Film): 2950, 2850, 1660, 1520 cm^{-1}

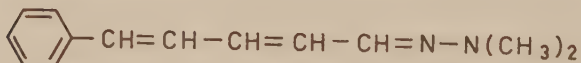
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,92 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,05-5,5 (m, 2H, CH_2),
6,05-6,75 (m, 3H, 3CH), 6,9-7,2 (m, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: m/e=124

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2$ (124,3) Ber. C 67,66 H 9,73 N 22,54

Gef. C 67,39 H 9,96 N 22,28

38. 5-Phenyl-pentadien-2,4-al-dimethylhydrazon (91b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36)

Hellgelbe Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 88-90°C

Ausbeute: 72%

IR (KBr): 2950, 2850, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,95 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 6,4-7,0 (m, 4H, 4CH),
7,05-7,65 (m, 6H, 5Aromaten-H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=200$

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (200,3) Ber. C 77,96 H 8,05 N 13,99
Gef. C 78,09 H 7,96 N 13,95

39. Heptadien-2,4-al-dimethylhydrazon (91c)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36) aus 2-Hexen-carbonsäure bzw. 3-Hexencarbonsäure

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. $50^\circ\text{C}/0,1$ torr

Ausbeute: 66% bzw. 67%

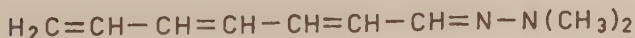
IR (Film): 2950, 2820, 1600, 1540 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0,85-1,4 (m, 3H, CH_3), 1,85-2,5 (m, 2H, CH_2),
2,88 und 2,92 (2s, zus. 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,3-6,75
(m, 4H, 4CH), 7,2 und 7,4 (2d, $J=8\text{Hz}$, zus. 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=152$

$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2$ (152,2) Ber. C 71,01 H 10,59 N 18,40
Gef. C 71,11 H 10,65 N 18,25

40. Heptatrien-2,4,6-al-dimethylhydrazon (91d)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 60°C/0,1 torr

Ausbeute: 54%

IR (Film): 2950, 2850, 1580, 1535 cm^{-1}

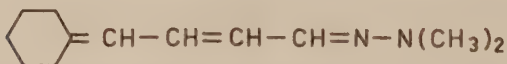
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,95 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,0-5,5 (m, 2H, CH_2), 6,0-6,8 (m_z , 5H, 5CH), 6,95-7,2 (dd, $J_1=1\text{Hz}$, $J_2=5\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=150$

$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2$ (150,2) Ber. C 71,96 H 9,39 N 18,65

Gef. C 72,16 H 9,35 N 18,50

41. 4-Cyclohexyliden-buten-2-al-dimethylhydrazon (91e)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36) aus (134)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 105°C/0,1 torr

Ausbeute: 59%

IR (Film): 2920, 2850, 1640, 1540 cm^{-1}

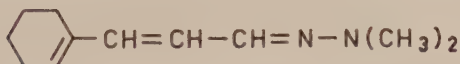
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,35-1,85 (m_z , 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,0-2,55 (m, 4H, 2CH_2), 2,9 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,75-7,95 (m, 4H, 3CH, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=192$

$\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (192,3) Ber. C 74,95 H 10,48 N 14,57

Gef. C 75,18 H 10,78 N 14,74

42. 3-Cyclohexen-1-yl-propen-2-al-dimethylhydrazon (91f)



Darstellung nach allg. Vorschrift (36)

Blaßgelbes Öl, Kp. 81°C/0,1 torr

Ausbeute: 71%

IR (Film): 2920, 2850, 1620, 1550 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,4-1,9 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 1,9-2,4 (m, 4H, 2CH_2),
2,85 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5,75-5,95 (m_z , 1H, Ring-CH),
6,25-6,45 (m, 2H, CH=CH), 7,0-7,2 (m, 1H, CH=N)

MS: m/e =178

$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (178,3) Ber. C 74,11 H 10,18 N 15,71

Gef. C 74,25 H 10,38 N 14,84

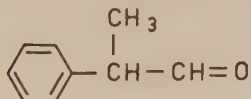
43. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der substituierten Acetaldehyde (99)

Nach Vorschrift (36) werden 5mmol Bis-Lithium-Salz der betr. Carbonsäure hergestellt. Bei -78°C wird mit 5mmol Dimethylformamiddiethylacetal versetzt. Man erwärmt auf RT und erhitzt anschließend auf 50°C 0,5h unter Rfl.

Nach Zusatz von 5,25mmol p-Tosylchlorid in 5ml abs. THF bei 0°C rührt man 3h bei RT und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird in 10ml Et_2O aufgenommen, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeeengt. Man reinigt durch Säulenchromatographie an SiO_2 (Petrol-

ether/Essigester 2:1) und destilliert im Vakuum.

44. 2-Phenylpropionaldehyd (99a)



Darstellung nach allg. Vorschrift (43)

Farbloses Öl, Kp. 95°C/14 torr (Kp.⁵⁴ 94-94,5°C/14 torr)

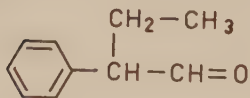
Ausbeute: 65%

IR (Film): 2920, 1670, 1595 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 1,55 (d, J=7Hz, 3H, CH₃), 3,67 (dq, J₁=7Hz, J₂=2Hz, 1H, CH), 7,1-7,75 (m, 5H, Aromaten-H), 9,82 (d, J=2Hz, 1H, CH=O)

MS: m/e=134

45. 2-Phenylbutyraldehyd (99b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (43)

Farbloses Öl, Kp. 110°C/16 torr (Kp.⁵⁵ 104-106°C/15 torr)

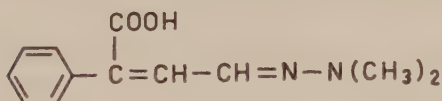
Ausbeute: 65%

IR (Film): 2960, 2920, 1740, 1595 cm⁻¹

$^1\text{H-NMR}$: δ = 0,95 (t, $J=7\text{Hz}$, CH_3), 1,2-2,5 (m, 2H, CH_2), 3,15-3,75 (m, 1H, CH), 7,1-7,7 (m, 5H, Aromaten-H), 9,85 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H, CH=O)

MS: $m/e=148$

46. 4-Dimethylhydrazono-2-phenyl-crotonsäure (104)



Darstellung:

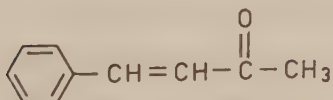
Eine Lsg. von 5mmol (30a) in 15mmol Methanol wird mit 500mg NaOH und 5ml Wasser versetzt und 2h auf 50°C erhitzt. Man verdünnt mit Wasser, wäscht mit Et_2O und säuert mit konz. HCl an. Die saure wäßrige Lsg. wird 3x mit je 10ml Et_2O extrahiert. Die org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i. Vak. eingeengt.

Blaßgelbe Kristalle (aus Trichlorethylen), Fp. 164°C (Fp. $^{164^\circ\text{C}}$)

Ausbeute: 91%

Die Spektraldaten stimmen mit ¹ überein.

47. Benzyldenacetone (115)



Darstellung aus (81)=(114):

Zu einer Lsg. von 5mmol (81) in 5ml Et₂O tropft man unter Rühren bei 0°C 5ml 2n HCl. Nach 10min wird die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 2x mit je 10ml Et₂O extrahiert. Man wäscht die verein. org. Phasen mit ges. NaHCO₃-Lsg. und trocknet über Na₂SO₄. Nach Entfernen des Lsg.-mittels i.Vak. fällt das Produkt kristallin an.

Hellgelbe Kristalle (aus Ethanol), Fp. 38°C (Fp.⁵⁶ 35-39° C)

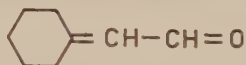
Ausbeute: 92%

IR (KBr): 3050, 1680, 1600 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 2,4 (s, 3H, CH₃), 6,65 (d, J=16Hz, 1H, CH), 7,2-7,7 (m, 6H, 5Aromaten-H, CH)

MS: m/e=146

48. Cyclohexylidenacetaldehyd (125)



Darstellung aus (46a)=(109):

5mmol (46a) werden mit Methyljodid im Überschuß 3h unter Rfl. erhitzt. Man engt i.Vak. ein, löst den Rückstand unter Rühren bei RT in 10ml 5% HCl und überschichtet mit 10ml Et₂O. Nach 30min wird die org. Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 2x mit je 10ml Et₂O extrahiert.

Man wäscht die verein. org. Phasen mit ges. NaHCO_3 -Lsg. und trocknet über Na_2SO_4 . Das Lsg.-mittel wird i.Vak. abgezogen, das Produkt destilliert.

Farbloses Öl, Kp. $90-95^\circ\text{C}/14$ torr (Kp.⁵⁷ $84-85^\circ\text{C}/12$ torr)

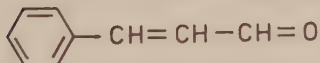
Ausbeute: 73%

IR (Film): 2920, 2850, 1670 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: $\delta = 1,5-3,15$ (m, 10 H, $(\text{CH}_2)_5$), 5,95 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, CH), 10,2 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, CH=O)

MS: $m/e=124$

49. Zimtaldehyd (127)



Darstellung aus (46i)=(126):

Eine Lsg. von 5mmol (46i) in 10ml Dioxan wird bei 0°C mit 4ml Formaldehyd-Lsg. (35% in H_2O) und tropfenweise mit 2ml konz. HCl versetzt. Nach 1h gießt man in Eiswasser und extrahiert 3x mit je 10ml Et_2O . Die verein. org. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeeengt.

Farbloses Öl, Kp. $130^\circ\text{C}/15$ torr

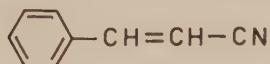
Ausbeute: 68%

Nach Daten und Spektren identisch mit einem im Handel erhältlichen Produkt.

50. Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Nitrile
(133)

5mmol des betr. Dimethylhydrazons werden in 10ml CH_2Cl_2 gelöst und bei -18°C unter Rühren tropfenweise mit einer Lsg. von 10mmol m-Chlor-perbenzoesäure in 10ml CH_2Cl_2 versetzt. Man läßt 24h bei -30°C stehen, filtriert vom entst. Niederschlag ab und engt schonend i.Vak. ein. Der Rückstand wird an SiO_2 chromatographiert (Petrolether/Essigester 3:1). Zur Reinigung werden die anfallenden Öle im Kugelrohrföfen destilliert.

51. 3-Phenylacrylnitril (133a)=(106)



Darstellung:

1. Nach allg. Vorschrift (50) aus (46i)
 2. 1mmol(104) wird mit 1ml 8-Hydroxy-chinolin und einer Spatelspitze Cu-Pulver 1h unter Rfl. auf 220°C (Ölbad) erhitzt. Man nimmt in 10ml 10% NaOH auf und extrahiert 3x mit je 10ml Et_2O . Die vereinigten organ. Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingeengt. Farbloses Öl, Kp. $80-85^\circ\text{C}/0,1$ torr (Kp.⁵⁸ $254-255^\circ\text{C}$)
- Ausbeuten: 1. 78%

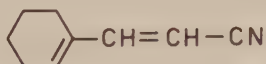
2. 61%

IR (Film): 3070, 2240, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 5,95 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H, CH), 7,53 (d, $J=17\text{Hz}$, 1H, CH),
7,58 (s, 5H, Aromaten-H)

MS: $m/e=129$

52. 3-Cyclohexen-1-yl-acrylnitril (133b)



Darstellung nach allg. Vorschrift (50) aus (91f)

Farbloses Öl, Kp. 70-75°C/0,2 torr

Ausbeute: 76%

IR (Film): 2930, 2860, 2220, 1620, 1600 cm^{-1}

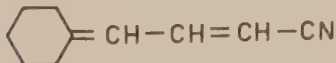
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,4-2,4 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 5,2 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H, CH),
6,05-6,3 (m_z , 1H, Ring-CH), 7,05 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H,
CH)

MS: $m/e=133$

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}$ (133,2) Ber. C 81,16 H 8,32 N 10,52

Gef. C 81,16 H 8,63 N 10,43

53. 4-Cyclohexyliden-crotonitril (133c)



Darstellung nach allg. Vorschrift (50) aus (91e)

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 75-80°C/0,2 torr

Ausbeute: 81%

IR (Film): 2930, 2850, 2220, 1640, 1600 cm^{-1}

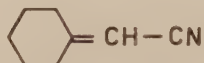
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,35-1,75 (m_z , 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,0-2,5 (m_z , 4H, 2CH_2),
5,0-5,55 (m , 1H, CH), 5,75-6,55 (m , 1H, CH), 7,0-
7,9 (m , 1H, CH)

MS: $m/e=147$

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$ (147,2) Ber. C 81,59 H 8,90 N 9,51

Gef. C 81,35 H 8,80 N 9,62

54. Cyclohexylidenacetonitril (133d)



Darstellung nach allg. Vorschrift (50) aus (46a)

Farbloses Öl, Kp. 95-100°C/16 torr (Kp.⁵⁹ 110°C/22torr)

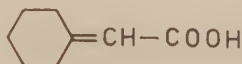
Ausbeute: 78%

IR (Film): 2920, 2850, 2200, 1620 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,45-1,95 (m_z , 6H, $(\text{CH}_2)_3$), 2,15-2,7 (m , 4H,
 2CH_2), 5,18 (s , 1H, CH)

MS: $m/e=121$

55. Cyclohexylidenessigsäure (134)



Darstellung:

1. 10mmol Cyclhexylidenessigsäureethylester⁶⁰ werden mit 30ml Ethanol, 1g KOH und 5ml H₂O 2h unter Rfl. erhitzt. Man verdünnt mit Wasser, wäscht mit Et₂O und säuert die wäßrige Phase mit konz. HCl an. Nach 3x Extrahieren mit je 10ml Et₂O werden die verein. org. Phasen über Na₂SO₄ getrocknet und eingengt.
2. 10mmol (133d) werden mit 20mmol KOH in 30ml Ethylen-glykol solange unter Rfl. erhitzt, bis die NH₃-Entwicklung beendet ist. Man verdünnt mit Wasser, die weitere Aufarbeitung erfolgt nach 1.

Farblose Kristalle (aus Petrolether), Kp. 110°C/0,1 torr, Fp. 91°C (Fp.⁶¹ 89,5-91,5°C)

Ausbeuten: 1. 83%

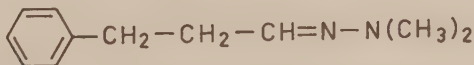
2. 66%

IR (KBr): 2950, 1680, 1630 cm⁻¹

¹H-NMR: δ = 1,66 (br.s, 6H, (CH₂)₃), 2,1-2,4 (m₂, 2H, CH₂), 2,65-3,05 (m₂, 2H, CH₂), 5,7 (s, 1H, CH), 10,65 (s, verschw. nach D₂O-Austausch, 1H, OH)

MS: m/e=140

56. 3-Phenylpropionaldehyd-dimethylhydrazon (146)



Darstellung:

4mmol $\text{Fe}(\text{CO})_5$ und 2mmol NaOH werden unter N_2 in 2ml Methanol/Wasser (95:5) gelöst und 5min bei RT gerührt. Bei 0°C gibt man 1mmol (46i) auf einmal zu und rührt 12h bei 60°C unter Rfl. Man zersetzt mit etherischer J_2 -Lsg., gießt in 10ml Wasser und extrahiert 3x mit je 10ml Et_2O . Die verein. org. Phasen werden mit $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lsg. gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. eingengt. Die Reinigung erfolgt durch PSC an SiO_2 (Petrol-ether/Essigester 3:1, Rf 0,5). Das Rohprodukt wird im Kugelrohrföfen destilliert.

Farbloses Öl, Kp. 95-100°C/0,4 torr

Ausbeute: 57% (bez. auf umgesetztes (46i))

IR (Film): 2980, 2780, 1620, 1460 cm^{-1}

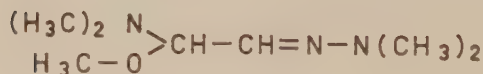
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,3-3,1 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{, N}(\text{CH}_3)_2$), 6,65 (t, $\text{J}=4\text{Hz}$, 1H, CH=N), 7,2 (s, 5H, Aromaten-H)

MS: $m/e=176$

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (176,3) Ber. C 74,96 H 9,15 N 15,89

Gef. C 75,20 H 9,03 N 15,66

57. 2-Dimethylamino-2-methoxy-acetaldehyd-dimethyl-hydrazone (166a)



Darstellung:

Zu 10,1mmol frisch bereitetem Natrium-methylat in 10ml

Methanol gibt man unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß bei RT 10mmol (20)⁸. Wenn alles Salz gelöst ist (1-2h), wird am Rotavapor bei RT eingengt, der Rückstand in Et₂O aufgenommen und abgesaugt. Man engt erneut ein, versetzt nochmals mit Et₂O und saugt ab. Nach dem Einengen der Lsg. am Rotavapor wird im Kugelrohrföfen destilliert.

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 50-60°C/0,2 torr

Ausbeute: 72%

IR (Film): 2950, 2820, 1660, 1600, 1420 cm⁻¹

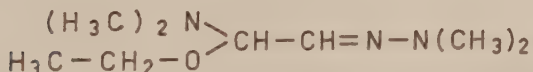
¹H-NMR: δ = 2,35 und 2,42 (2s, zus. 6H, N(CH₃)₂), 2,8 und 2,85 (2s, zus. 6H, N-N(CH₃)₂), 3,4 und 3,45 (2s, zus. 3H, OCH₃), 4,3 (d, J=6Hz, 1H, CH), 6,55 (d, J=6Hz, 1H, CH=N)

MS: m/e=128 (M⁺ - OCH₃)

C₇H₁₇N₃O (159,2) Ber. C 52,80 H 10,76 N 26,39

Gef. C 53,30 H 10,23 N 26,36

58. 2-Dimethylamino-2-ethoxy-acetaldehyd-dimethylhydrazone (166b)



Darstellung analog (57), abweichend davon werden 10,1 mmol Na-Ethylat in 10ml Ethanol eingesetzt.

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 65-75°C/0,2 torr

Ausbeute: 71%

IR (Film): 2950, 2820, 1660, 1600, 1430 cm^{-1}

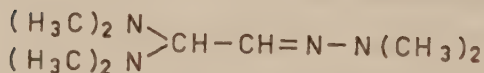
$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,15 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2,35 und 2,43 (2s, zus.
6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,9 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$), 3,6 (q,
 $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4,3 (d, $J=6\text{Hz}$, 1H, CH), 6,5 (d,
 $J=6\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=128$ ($\text{M}^+-\text{OC}_2\text{H}_5$)

$\text{C}_8\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (173,2) Ber. C 55,46 H 11,05 N 24,25

Gef. C 54,98 H 10,98 N 24,73

59. 2,2-Bis(dimethylamino)-acetaldehyd-dimethylhydra-
zon (167)



Darstellung:

Zu einer Suspension von 10mmol (20)⁸ in 20ml abs. Et_2O leitet man bei 0°C unter Rühren und Feuchtigkeitsaus-
schluß gasförmiges Dimethylamin im Überschuß ein. Nach
0,5h wird auf RT erwärmt und weitere 3h gerührt. Man engt
i. Vak. ein, nimmt den Rückstand in abs. Et_2O auf, saugt
ab und engt erneut ein. Das Rohprodukt wird im Kugel-
rohrföfen destilliert.

Hellgelbes Öl, Kp. 40°C/0,2 torr

Ausbeute: 78%

IR (Film): 2950, 2820, 1600, 1460 cm^{-1}

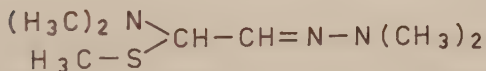
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,3 (s, 12H, $2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,8 (s, 6H, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
2,9-3,2 (m, 1H, CH), 6,5 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=128$ ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

$\text{C}_8\text{H}_{20}\text{N}_4$ (172,3) Ber. C 55,78 H 11,70 N 32,52

Gef. C 55,76 H 11,48 N 32,75

60. 2-Dimethylamino-2-methylmercapto-acetaldehyd-
dimethylhydrazon (168)



Darstellung analog (59), abweichend davon werden 10mmol
(20)⁸ und 15mmol NaH (80% in Paraffin) in Et_2O suspen-
diert und gasförmiges Methylmercaptan im Überschuß ein-
geleitet.

Farbloses bis hellgelbes Öl, Kp. 45-50°C/0,2 torr

Ausbeute: 63%

IR (Film): 2950, 2860, 2800, 1660, 1600, 1530 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,1 (s, 3H, SCH_3), 2,45 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2,85
(s, 6H, $\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 4,4 (d, $J=7\text{Hz}$, 1H, CH), 6,6
(d, $J=7\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=128$ (M^+-SCH_3)

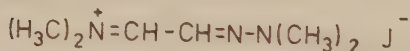
$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$ (175,3) Ber. C 47,96 H 9,77 N 23,97

Gef. C 47,49 H 9,50 N 24,24

61. Allgemeine Vorschrift zur Umsetzung der Orthoamide
(166), (167) und (168) mit Elektrophilen

1mmol des entspr. Orthoamids wird in 5ml abs. Et₂O gelöst und unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß mit einem Überschuß Methyljodid bzw. Acetylchlorid versetzt. Man erhitzt 3h unter Rfl., saugt den Niederschlag ab, wäscht mehrmals mit abs. Et₂O. Das Filtrat wird destilliert.

62. (2-(Dimethylhydrazono)ethyliden)dimethylammonium-
jodid (169a)

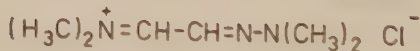


Darstellung nach allg. Vorschrift (61) mit Methyljodid
Gelbe Kristalle (aus Ethanol), Fp. 145°C(Zers.)

Ausbeute: 78%

Die Spektren stimmen mit (20)⁸ überein.

63. (2-(Dimethylhydrazono)ethyliden)dimethylammonium-
chlorid (169b)

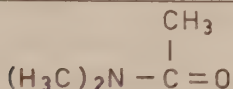


Darstellung nach allg. Vorschrift (61) mit Acetylchlorid
Gelbe Kristalle (aus Ethanol), Fp. 122°C(Zers.)

Ausbeute: 72%

Die Spektren stimmen mit (20)⁸ überein.

64. N,N-Dimethylacetamid (172)



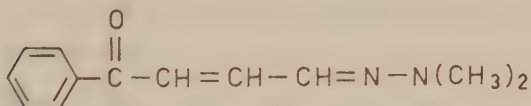
Darstellung nach allg. Vorschrift aus (167) und Acetylchlorid

Farblose Flüssigkeit, Kp. 164-166°C

Ausbeute: 75%

Die Daten und Spektren stimmen mit denen einer im Handel erhältlichen Substanz überein.

65. 4-Oxo-4-phenylbuten-2-al-dimethylhydrazon (178)



Darstellung:

10mmol Acetophenon und 10mmol (166b) bzw. (167) werden in 15ml des betr. Lsg.-mittels gelöst und nach Tab. 8 behandelt. Man engt die Lsg. i.Vak. ein, nimmt in Et₂O auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Na₂SO₄. Nach dem Entfernen des Lsg.-mittels i.Vak. fällt (178) kristallin an.

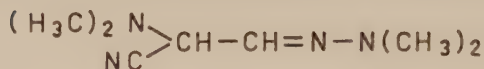
Vers.bed.	Et ₂ O	THF	EtOH	DMF
Orthoamid	5h Rf1.	5h RT	12h RT	12h RT
(166b)	53	65	78	81
(167)	51	66	83	85

Gelbe Kristalle (aus Isopropanol), Fp. 174°C

Ausbeuten (%) s. Tab. 8

Die Daten und Spektren stimmen mit ¹ überein.

66. 2-Cyano-2-dimethylaminoacetaldehyd-dimethylhydrazon
(185)



Darstellung:

10mmol (20) und 10mmol KCN werden in 20ml abs. Acetonitril nach Zugabe von 0,1g Cyclohexyl-18-crown-6 5h bei RT gerührt. Man engt i.Vak. ein, nimmt in abs. Et₂O auf und saugt vom KClO₄ ab. Das Rohprodukt wird im Kugelrohrföfen destilliert.

Gelbes Öl, Kp. 69-73°C/0,1 torr

Ausbeute: 72%

IR (Film): 2950, 2800, 2250, 1660, 1600 cm⁻¹

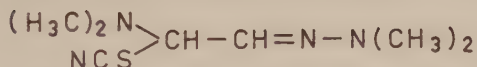
¹H-NMR: δ = 2,4 und 2,5 (2s, zus. 6H, N(CH₃)₂), 2,9 und 3,15 (2s, zus. 6H, N-N(CH₃)₂), 4,4 (d, J=5Hz, 1H, CH), 6,3 (d, J=5Hz, 1H, CH=N)-

MS: m/e=154

C₇H₁₄N₄ (154,2) Ber. C 54,52 H 9,15 N 36,33

Gef. C 54,64 H 9,41 N 36,48

67. 2-Dimethylamino-2-thiocyanato-acetaldehyd-dimethyl-
hydrazon (186)



Darstellung analog (66), anstelle von KCN wird KSCN eingesetzt

Gelbes Öl, Kp. 95-100°C/0,2 torr

Ausbeute: 68%

IR (Film): 2950, 2800, 2270, 1650, 1600 cm^{-1}

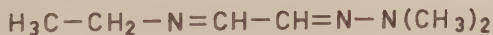
$^1\text{H-NMR}$: δ = 2,35 und 2,52 (2s, zus. 6H, $\text{N(CH}_3)_2$), 2,9 und 3,2 (2s, zus. 6H, $\text{N-N(CH}_3)_2$), 4,4 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H, CH), 6,35 (d, $J=5\text{Hz}$, 1H, CH=N)

MS: $m/e=186$

$\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$ (186,3) Ber. C 45,13 H 7,58 N 30,08

Gef. C 44,88 H 7,41 N 29,82

68. 2-Ethylimino-acetaldehyd-dimethylhydrazon (194)



Darstellung:

1. Zu einer Suspension von 10mmol (20)⁸ in abs. THF wird bei 0°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß gasförmiges Ethylamin im Überschuß eingeleitet. Man rührt 2h bei RT, erhitzt anschließend 0,5h unter Rfl. und engt i.Vak. ein. Der Rückstand wird in Et_2O auf-

genommen und abgesaugt. Man engt das Filtrat i. Vak.
ein und destilliert.

2. Analog 1., anstelle von (20) wird (166b) eingesetzt.

Gelbes Öl, Kp. 45°C/0,1 torr

Ausbeuten: 1. 83%

2. 88%

IR (Film): 2960, 2850, 1630 cm^{-1}

$^1\text{H-NMR}$: δ = 1,25 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 3,05 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$),
3,55 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 6,95 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$),
7,95 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{N}$)

MS: $m/e=127$

$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_3$ (127,2) Ber. C 56,66 H 10,30 N 33,04

Gef. C 56,44 H 10,40 N 33,16

Literaturverzeichnis

1. H. Poehlmann, Dissertation Universität München (1978)
2. R. Adam, Dissertation Universität München (1975)
3. Th. Severin, H. Poehlmann, Chem. Ber. 110, 491 (1977)
4. Th. Severin, R. Adam, H. Lerche, Chem. Ber. 108,
1756 (1975)
5. Th. Severin, H. Poehlmann, Chem. Ber. 111, 1564
(1978)
6. Th. Severin, et al., Chem. Ber. 112, 2565 (1979)
7. U. Riemann, Dissertation Universität München (1983)
8. Th. Severin, H. Lerche, Chem. Ber. 111, 1195 (1978)
9. L. Mayring, Dissertation Universität München (1982)
10. N. Petragnani, M. Yonashiro, Synthesis 521 (1982)
11. J.F. Arens, Adv. Org. Chem., 2, 117 (1960)
12. P. Creger, J. Am. Chem. Soc., 92, 1397 (1970)
13. J. Mulzer, et al., Tetrahedron Lett., 52, 4651 (1977)
14. J. Mulzer, et al., Liebigs Ann. Chem., 1108 (1980)
15. H. Nozaki, et al., Tetrahedron Lett., 1545 (1975)
16. J. Mulzer, G. Brüntrup, Chem. Ber., 2057 (1982)
17. J. Mulzer, et al., J. Chem. Soc. Chem. Comm., 52 (1979)
18. J. Mulzer, G. Brüntrup, Angew. Chem., 89, 265 (1977)
19. E. Corey, D. Enders, Chem. Ber. 111, 1337 (1978)
20. F.A. Winkler, Dissertation Universität München (1981)
21. J. Treiber, Dissertation Universität München (1981)
22. P. Pfeffer, et al., Tetrahedron Lett., 14, 1163 (1973)

23. J. Katzenellenbogen, A. Crumrine, J. Am. Chem. Soc., 96, 5662 (1974)
24. P. Pfeffer, L. Silbert, J. Org. Chem., 36, 3290 (1971)
25. G. Gainelli, et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 1, 400 (1973)
26. R. Boeckman, et al., Tetrahedron Lett., 51, 4485 (1977)
27. R. Knorr, et al., Synthesis, 785 (1983)
28. H. Henecka, in: Houben-Weyl VIII, 484 (1952)
29. T. Abbott, J. Johnson, Org. Synth. Coll. Vol. I, 440 (1932)
30. W. Wislicenus, Ber. dt. chem. Ges., 20, 589 (1887)
31. M. Vilkas, N. Abraham, Bull. Soc. Chim. Fr., 1196 (1960)
32. J. McMurry, Org. Reactions, 24, 187 (1976)
33. D. Liotta, et al., Tetrahedron Lett., 50, 4365 (1977)
34. M. Jung, M. Lyster, J. Am. Chem. Soc., 99, 968 (1977)
35. P. Gassman, W. Schenk, J. Org. Chem., 42, 1918 (1977)
36. E. Parish, H. Miles, J. Org. Chem., 38, 1223 (1973)
37. E. Corey, S. Knapp, Tetrahedron Lett., 41, 3667 (1976)
38. R. Smith, L. Walker, J. Org. Chem., 27, 4372 (1962)
39. R. Smith, et al., J. Org. Chem., 31, 4100 (1966)
40. H. House, in: Modern Synthetic Reactions, 2nd Ed., Ed.: W. Benjamin, 89 (1972)
41. C. Lane, Synthesis, 135 (1974)
42. C. Lane, Aldrichimica Acta, 9, 31 (1976)
43. R. Noyori, et al., J. Org. Chem., 37, 1542 (1972)
44. Th. Severin, et al., Chem. Ber., 117, 2875 (1984)

45. L. Ghosez, et al., Tetrahedron Lett., 32, 3261 (1982)
46. H. Meerwein, et al., Liebigs Ann.Chem., 641, 1 (1961)
47. H. Bredereck, et al., Angew.Chem., 73, 493 (1961)
48. H. Bredereck, et al., Chem. Ber., 101, 4036 (1968)
49. G. Simchen, in: H. Böhme, H. Viehe, Adv.Org.Chem.,
9/2, J. Wiley & Sons,N.Y., 393 (1979)
50. G. Gokel, H. Durst, Aldrichimica Acta, 9, 3 (1976)
51. W. Kantlehner, et al., Liebigs Ann.Chem., 1582 (1982)
52. F. Condon, D. Farcasiu, J.Am.Chem.Soc., 92, 6625
(1970)
53. H. Bredereck, et al., Liebigs Ann.Chem., 686, 92 (1965)
54. Beilstein, 7, 305
55. Beilstein, 7, 316
56. Beilstein, 7, 364
57. H. Rupe, et al., Helv.Chim.Acta, 11, 449 (1928)
58. Beilstein, 9, 589
59. G. Gokel, et al., Tetrahedron Lett., 39, 3495 (1976)
60. W. Wadsworth, W. Emmons, J.Am.Chem.Soc., 83, 1733
(1961)
61. H. Schmid, P. Karrer, Helv.Chim.Acta, 31, 1067 (1948)

Lebenslauf

Birgit Margot

Zimmermann

geb. am 11.9.1956 in München als
Tochter von Wolfgang Zimmermann
und seiner Ehefrau Dorothea, geb.
Wagner

Schulen

1962-1967 Volksschule in München
1967-1968 Elsa-Brandstroem-Gymna-
sium, München

1968-1975 Luisengymnasium, München

Reifeprüfung

Juni 1975

Studium

WS 75 Studium der Lebensmitteltech-
nologie, TU München

SS 76 - WS 80 Studium der Lebens-
mittelchemie, TU Berlin und Uni-
versität München

Vorprüfung

Dezember 1978 in München

Hauptprüfung Teil A

Dezember 1980 in München

Promotion

seit Februar 1981 unter Anleitung
von Prof.Dr.Th.Severin am Institut
für Pharmazie und Lebensmittel-
chemie der Universität München

